Šis dokumentas yra patvirtintas Esbriet preparato informacinis dokumentas, kuriame nurodyti pakeitimai, padaryti po ankstesnės preparato informacinių dokumentų keitimo procedūros (EMEA/H/C/002154/IAIN/0081).

Daugiau informacijos rasite Europos vaistų agentūros interneto svetainėje adresu:

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/esbriet

**I PRIEDAS**

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 267 mg kietosios kapsulės

**2. kokybinė ir kiekybinė sudėtis**

Kiekvienoje kapsulėje yra 267 mg pirfenidono.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

**3. FARMACINĖ forma**

Kietoji kapsulė (kapsulė)

Iš dviejų dalių – matinės baltos arba beveik baltos spalvos korpuso ir matinės baltos arba beveik baltos spalvos dangtelio su rudos spalvos užrašu „PFD 267 mg“ – sudarytos kapsulės, kuriose yra baltos arba gelsvos spalvos miltelių.

**4. klinikinĖ informacija**

**4.1 Terapinės indikacijos**

Esbriet skirtas idiopatine plaučių fibroze (IPF) sergantiems suaugusiesiems gydyti.

**4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Gydymą Esbriet gali pradėti ir prižiūrėti tik gydytojai specialistai, turintys IPF diagnozavimo ir gydymo patirties.

Dozavimas

*Suaugusiesiems*

Pradėjus gydymą, preparato dozę iki rekomenduojamos paros dozės – devynių kapsulių per parą – reikia titruoti per 14 dienų laikotarpį tokia tvarka:

**•** nuo 1-os iki 7-os dienos: po vieną kapsulę tris kartus per parą (801 mg per parą);

**•** nuo 8-os iki 14-os dienos: po dvi kapsules tris kartus per parą (1 602 mg per parą);

**•** nuo 15-os dienos: po tris kapsules tris kartus per parą (2 403 mg per parą).

Rekomenduojama palaikomoji Esbriet paros dozė yra po tris 267 mg kapsules tris kartus per parą valgio metu, iš viso – 2 403 mg per parą.

Nerekomenduojama vartoti daugiau kaip 2 403 mg preparato per parą bet kuriam pacientui (žr. 4.9 skyrių).

Pacientai, nutraukę gydymą Esbriet 14 ir daugiau dienų iš eilės, terapiją turėtų pradėti iš naujo – nuo pradinio 2 savaičių trukmės titravimo režimo, titruojant preparato dozę iki rekomenduojamos paros dozės.

Jeigu gydymas buvo nutrauktas ir netaikomas mažiau nei 14 dienų iš eilės, galima atnaujinti gydymą ankstesne rekomenduojama paros doze, netaikant titravimo režimo.

*Dozės koregavimas ir kitos saugaus vartojimo sąlygos, į kurias reikia atsižvelgti*

*Virškinimo trakto reiškiniai.* Pacientams, kurie dėl nepageidaujamo poveikio virškinimo traktui netoleruoja šio vaisto terapijos, reikia priminti, kad jie šį vaistinį preparatą vartotų valgio metu. Simptomams neišnykus, pirfenidono dozę galima sumažinti iki 1–2 kapsulių (267–534 mg) skiriant du arba tris kartus per parą, vartojant valgio metu, dozę pakartotinai didinant iki rekomenduojamos paros dozės, atsižvelgiant į tai, kaip preparatas toleruojamas. Jeigu simptomai neišnyksta, pacientams galima nurodyti nutraukti gydymą šiuo preparatu vienai ar dviem savaitėms, kad simptomai išnyktų.

*Jautrumo šviesai reakcija arba išbėrimas.* Pacientams, kuriems pasireiškia lengva arba vidutinio sunkumo jautrumo šviesai reakcija arba išbėrimas, reikia priminti kasdien naudoti apsaugos nuo saulės preparatą ir vengti tiesioginės saulės šviesos (žr. 4.4 skyrių). Pirfenidono dozę galima sumažinti iki 3 kapsulių per parą (1 kapsulės tris kartus per parą). Jeigu per 7 dienas išbėrimas neišnyksta, gydymą Esbriet reikia nutraukti 15 dienų ir vėl didinti vartojamą dozę iki rekomenduojamos paros preparato dozės taip pat, kaip dozės didinimo laikotarpiu.

Pacientams, kuriems pasireiškia sunki įsijautrinimo šviesai reakcija arba išbėrimas, reikia nurodyti nebevartoti preparato ir kreiptis pagalbos į gydytoją (žr. 4.4 skyrių). Išbėrimui išnykus, gydytojo sprendimu galima vėl pradėti gydymą Esbriet ir vėl didinti vartojamą dozę iki rekomenduojamos paros dozės.

*Kepenų veikla.* Reikšmingai padidėjus alanino ir (arba) aspartato aminotransferazės (ALT ir (arba) AST) aktyvumui ir kartu padidėjus arba nepadidėjus bilirubino koncentracijai, reikia koreguoti pirfenidono dozę arba nutraukti gydymą, atsižvelgiant į 4.4 skyriuje pateikiamas rekomendacijas.

Specialios populiacijos

*Senyvi pacientai*

65 metų ir vyresniems pacientams preparato dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

*Kepenų veiklos sutrikimai*

Pacientams, kuriems yra lengvų arba vidutinio sunkumo (t. y. A ir B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų veiklos sutrikimų, preparato dozės koreguoti nereikia. Bet kadangi kai kurių pacientų, kuriems nustatyta lengvų arba vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų, kraujo plazmoje pirfenidono koncentracija gali padidėti, preparatu Esbriet gydant šią pacientų populiaciją, reikia imtis atsargumo priemonių. Gydymo Esbriet negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas arba paskutinės stadijos kepenų liga (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

*Inkstų veiklos sutrikimai*

Pacientams, turintiems lengvų inkstų veiklos sutrikimų, preparato dozės koreguoti nereikia. Esbriet reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30-50 ml/min.) inkstų veiklos sutrikimų. Esbriet negalima vartoti pacientams, kuriems nustatyta sunkių inkstų veiklos sutrikimų (kreatinino klirensas <30 ml/min.) arba paskutinės stadijos inkstų liga, dėl kurios pacientui reikia taikyti dializę (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

*Vaikų populiacija*

Esbriet nėra skirtas vaikų populiacijai IPF indikacijai.

Vartojimo metodas

Esbriet reikia vartoti per burną. Siekiant sumažinti pykinimo ir galvos svaigimo pasireiškimą, kapsulę reikia nuryti visą, užsigeriant vandeniu, ir vartoti valgio metu (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

**4.3 Kontraindikacijos**

**•** Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei

 medžiagai

**•** Praeityje buvusi angioedema, pasireiškusi vartojant pirfenidoną (žr. 4.4 skyrių)

**•** Tuo pačiu metu vartojamas fluvoksaminas (žr. 4.5 skyrių)

**•** Sunkus kepenų veiklos sutrikimas arba paskutinės stadijos kepenų liga (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius)

**•** Sunkus inkstų veiklos sutrikimas (kreatinino klirensas <30 ml/min.) arba paskutinės stadijos inkstų liga, dėl kurios pacientui reikia taikyti dializę (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

**4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Kepenų veikla

Dažnai gauta pranešimų apie Esbriet gydomiems pacientams nustatytą transaminazių aktyvumo padidėjimą. Prieš pradedant gydymą Esbriet, pirmus šešis gydymo mėnesius kas mėnesį, o vėliau – kas tris mėnesius turi būti atlikti kepenų funkcijos tyrimai (ALT, AST ir bilirubinas) (žr. 4.8 skyrių).

Jeigu pradėjus Esbriet terapiją, pacientui nustatomas nuo >3 iki <5 kartų VNR viršijantis aminotransferazės aktyvumas ir nepadidėjusi bilirubino koncentracija bei nepasireiškia kepenų pažaidą rodančių požymių ar simptomų, turi būti atmestos kitos priežastys ir pacientas atidžiai stebimas. Turi būti apsvarstytas kitų vaistinių preparatų, susijusių su toksiniu poveikiu kepenims, vartojimo nutraukimas. Jeigu atsižvelgiant į klinikinius rodiklius tai galima padaryti, reikia sumažinti Esbriet dozę arba pertraukti gydymą šiuo preparatu. Kepenų veiklos tyrimų rezultatams susinormalizavus, Esbriet dozę galima vėl didinti iki rekomenduojamos paros dozės, jeigu paciento organizmas ją toleruoja.

Vaistinio preparato sukelta kepenų pažaida

Nedažnais atvejais AST ir ALT aktyvumo padidėjimas buvo susijęs su tuo pat metu padidėjusia bilirubino koncentracija. Po vaistinio preparato patekimo į rinką nustatyta sunkių vaistinio preparato sukeltos kepenų pažaidos atvejų, įskaitant pavienius mirtį lėmusius atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Be rekomeduojamo periodinio kepenų veiklos rodmenų stebėjimo papildomai reikia nedelsiant įvertinti klinikinę būklę ir ištirti kepenų veiklos rodmenis tiems pacientams, kurie patiria simptomų, galinčių rodyti kepenų pažaidą, įskaitant nuovargį, apetito praradimą, diskomforto pojūtį dešinėje viršutinėje pilvo srityje, patamsėjusį šlapimą ar geltą.

Jeigu pacientui nustatomas nuo >3 iki <5 kartų VNR viršijantis aminotransferazės aktyvumas ir tuo pat metu pasireiškia hiperbilirubinemija arba klinikinių kepenų pažaidą rodančių požymių ar simptomų, gydymą Esbriet reikia visam laikui nutraukti ir pacientui pakartotinai nebeskirti šio vaistinio preparato.

Jeigu pacientui nustatomas ≥5 kartus VNR viršijantis aminotransferazės aktyvumas, gydymą Esbriet reikia visam laikui nutraukti ir pacientui pakartotinai nebeskirti šio vaistinio preparato.

*Kepenų veiklos sutrikimai*

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (t. y. B klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją) kepenų veiklos sutrikimų, nustatyta 60 % didesnė pirfenidono ekspozicija. Pacientams, kuriems jau anksčiau nustatyta lengvų arba vidutinio sunkumo (t. y. A ir B klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją) kepenų veiklos sutrikimų, reikia atsargiai vartoti Esbriet, atsižvelgiant į tai, kad pirfenidono ekspozicija gali būti padidėjusi. Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia toksinio poveikio požymiai, ypač jeigu jie tuo pačiu metu vartoja žinomą CYP1A2 inhibitorių (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius). Esbriet poveikis žmonėms, kuriems nustatyta sunkių kepenų veiklos sutrikimų, neištirtas, todėl pacientams, kuriems yra sunkių kepenų veiklos sutrikimų, Esbriet vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Įsijautrinimo šviesai reakcija ir išbėrimas

Gydymo Esbriet metu reikia vengti tiesioginių saulės spindulių (įskaitant ultravioletinių spindulių lempas) arba stengtis kuo mažiau būti saulėje. Pacientams reikia nurodyti kasdien naudoti apsaugos nuo saulės preparatą, dėvėti drabužius, kurie apsaugotų nuo saulės poveikio, ir vengti kitų vaistinių preparatų, kurie sukelia įsijautrinimą šviesai. Pacientams reikia nurodyti, kad jie praneštų savo gydytojui apie jiems pasireiškusius įsijautrinimo šviesai reakcijos simptomus arba išbėrimą. Sunkios įsijautrinimo šviesai reakcijos pasireiškia nedažnai. Pasireiškus lengvai arba sunkiai įsijautrinimo šviesai reakcijai arba išbėrus, gali tekti koreguoti preparato dozę arba laikinai nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Sunkios odos reakcijos

Vaistinį preparatą pateikus į rinką buvo gauta su Esbriet vartojimu susijusių pranešimų apie Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson)* sindromo (SJS), toksinės epidermio nekrolizės (TEN) ir reakcijos į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS sindromo) atvejus, kurie gali kelti pavojų gyvybei ar lemti mirtį. Jeigu pasireiškia šias reakcijas rodančių požymių ir simptomų, Esbriet vartojimą reikia nedelsiant nutraukti. Jeigu Esbriet vartojimo metu pacientui pasireiškė SJS, TEN arba DRESS sindromas, draudžiama atnaujinti gydymą Esbriet ir šio vaistinio preparato vartojimą reikia visam laikui nutraukti.

Angioedema/Anafilaksija

Vaistiniam preparatui patekus į rinką buvo gauta su Esbriet vartojimu susijusių pranešimų apie angioedemą (kai kurie atvejai buvo sunkūs), pvz., veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimą, kuris gali būti susijęs su kvėpavimo sunkumu arba gargimu. Gauta pranešimų apie anafilaksines reakcijas. Todėl pacientai, kuriems vartojant Esbriet pasireiškia angioedemos arba sunkių alerginių reakcijų požymiai arba simptomai, turi nedelsdami nutraukti gydymą šiuo vaistiniu preparatu. Pacientams, kuriems pasireiškė angioedema arba sunkios alerginės reakcijos, turi būti taikomi standartiniai gydymo metodai. Esbriet draudžiama vartoti pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė angioedema arba buvo padidėjęs jautrumas vartojant Esbriet (žr. 4.3 skyrių).

Svaigulys

Gauta pranešimų apie Esbriet vartojantiems pacientams pasireiškusį svaigulį. Todėl prieš imdamiesi veiklos, kuriai būtinas budrumas ar koordinacija, pacientai turi žinoti savo organizmo reakciją į šį vaistinį preparatą (žr. 4.7 skyrių). Atliekant klinikinius tyrimus, daugumai pacientų, kuriems pasireiškė svaigulys, nustatytas tik vienas toks reiškinys, ir dauguma reiškinių išnyko per vidutiniškai 22 dienas. Jeigu svaigulys nepraeina arba sustiprėja, galima koreguoti Esbriet dozę arba visiškai nutraukti gydymą šiuo preparatu.

Nuovargis

Gauta pranešimų apie Esbriet vartojantiems pacientams pasireiškusį nuovargį. Todėl prieš imdamiesi veiklos, kuriai būtinas budrumas arba koordinacija, pacientai turi žinoti savo organizmo reakciją į šį vaistinį preparatą (žr. 4.7 skyrių).

Svorio mažėjimas

Gauta pranešimų apie Esbriet gydomų pacientų svorio mažėjimą (žr. 4.8 skyrių). Gydytojai turi stebėti paciento svorį ir prireikus paraginti jį padidinti suvartojamų kalorijų skaičių, jeigu svorio mažėjimas kliniškai reikšmingas.

Hiponatremija

Gauta pranešimų apie Esbriet gydomiems pacientams pasireiškusią hiponatremiją (žr. 4.8 skyrių). Kadangi hiponatremijos simptomai gali būti neryškūs ir juos gali užmaskuoti gretutinių ligų požymiai, rekomenduojama reguliariai atlikti laboratorinius tyrimus, ypatingai tuomet, kai pasireiškia būdingų hiponatremijos požymių ir simptomų, tokių kaip pykinimas, galvos skausmas ar svaigimas.

Sudėtyje yra natrio

Esbriet kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

**4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Maždaug 70–80 % pirfenidono metabolizuoja CYP1A2 ir nedidelę dalį kiti CYP izofermentai, įskaitant CYP2C9, 2C19, 2D6 ir 2E1.

Greipfrutų sulčių vartojimas siejamas su CYP1A2 slopinimu, todėl gydymo pirfenidonu metu jų reikia vengti.

Fluvoksaminas ir CYP1A2 inhibitoriai

Atliekant I fazės tyrimą, nustatyta, kad pirfenidono ekspozicija nerūkančių pacientų, kurie kartu su Esbriet vartojo fluvoksaminą (stiprų CYP1A2 inhibitorių, kuris slopina ir kitus CYP izofermentus (CYP2C9, 2C19 ir 2D6), organizme buvo 4 kartus didesnė.

Esbriet negalima vartoti pacientams, tuo pačiu metu vartojantiems fluvoksaminą (žr. 4.3 skyrių). Prieš pradedant Esbriet terapiją, gydymą fluvoksaminu reikia nutraukti ir vengti šio preparato Esbriet terapijos metu dėl sumažėjusio pirfenidono pasišalinimo iš organizmo. Kitų gydymo priemonių, kurios veikia kaip CYP1A2 ir vieno ar kelių kitų pirfenidono metabolizme dalyvaujančių CYP izofermentų (pvz., CYP2C9, 2C19 ir 2D6) inhibitoriai, reikia vengti gydymo pirfenidonu metu.

*In vitro* ir *in vivo* ekstrapoliacijos parodo, kad stiprūs ir selektyvūs CYP1A2 inhibitoriai (pvz., enoksacinas) gali didinti ekspoziciją pirfenidonu maždaug 2–4 kartus. Jei negalima išvengti vartoti tuo pačiu metu Esbriet su stipriu ir selektyviu CYP1A2 inhibitoriumi, pirfenidono paros dozę reikia sumažinti iki 801 mg (vienos kapsulės, vartojamos tris kartus per parą). Pacientus reikia atidžiai stebėti, ar neatsiras nepageidaujamų reakcijų, susijusių su Esbriet terapija. Nutraukite Esbriet vartojimą, jeigu būtina (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Esbriet vartojant kartu su 750 mg ciprofloksacino (vidutinio stiprumo CYP1A2 inhibitoriumi), ekspozicija pirfenidonu padidėjo 81 %. Jeigu negalima išvengti ciprofloksacino vartojimo po 750 mg du kartus per parą, reikia sumažinti pirfenidono paros dozę iki 1 602 mg (2 kapsulių, vartojamų tris kartus per parą). Esbriet turi būti vartojamas atsargiai, jeigu ciprofloksacinas vartojamas 250 mg ar 500 mg dozėmis vieną ar du kartus per parą.

Esbriet reikia atsargiai vartoti pacientams, kurie gydomi kitais vidutinio stiprumo CYP1A2 inhibitoriais (pvz., amjodaronu, propafenonu).

Taip pat ypatingo atidumo reikia gydant pacientus, kurie tuo pačiu metu vartoja CYP1A2 inhibitorių ir stiprių vieno ar kelių kitų pirfenidono metabolizme dalyvaujančių CYP izofermentų inhibitorių, pvz., inhibitorių, veikiančių CYP2C9 (pvz., amjodaroną, flukonazolą), 2C19 (pvz., chloramfenikolį) ir 2D6 (pvz., fluoksetiną, paroksetiną).

Cigarečių rūkymas ir CYP1A2 induktoriai

Atliekant I fazės sąveikos tyrimą, buvo vertinamas cigarečių rūkymo (CYP1A2 induktoriaus) poveikis pirfenidono farmakokinetinėms savybėms. Pirfenidono ekspozicija rūkančiųjų organizme buvo 50 % mažesnė, palyginti su nerūkančiais pacientais. Rūkymas gali paskatinti kepenų fermentų gamybą ir taip padidinti vaistinio preparato pasišalinimą iš organizmo ir sumažinti jo ekspoziciją. Atsižvelgiant į nustatytą cigarečių rūkymo ir jo indukcinio poveikio CYP1A2 ryšį, Esbriet terapijos metu reikia vengti stiprių CYP1A2 induktorių (įskaitant rūkymą). Pacientus reikia paraginti nevartoti stiprių CYP1A2 induktorių ir mesti rūkyti prieš pradedant gydymą ir gydymo pirfenidonu metu.

Dėl vidutinio stiprumo CYP1A2 induktorių (pvz., omeprazolo) – šiuos preparatus vartojant kartu su Esbriet, teoriškai gali sumažėti pirfenidono koncentracija kraujo plazmoje.

Kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie veikia kaip stiprūs ir CYP1A2, ir kitų pirfenidono metabolizme dalyvaujančių CYP izofermentų induktoriai (pvz., rifampiciną), gali reikšmingai sumažėti pirfenidono koncentracija kraujo plazmoje. Esant galimybei, šių vaistinių preparatų reikia vengti.

**4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Nėštumas

Duomenų apie Esbriet vartojimą nėščioms moterims nėra.

Pirfenidonas ir (arba) jo metabolitai prasiskverbia pro gyvūnų placentą ir gali kauptis amniono skystyje.

Žiurkių, kurioms buvo skiriamos didelės šio preparato dozės (≥1000 mg/kg per parą), gestacijos laikotarpis pailgėjo, o vaisiaus gyvybingumas sumažėjo.

Nėštumo metu Esbriet geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar pirfenidonas ir jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakokinetinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad pirfenidonas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į pieną ir gali jame kauptis (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomam kūdikiui negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir Esbriet terapijos naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Esbriet.

Vaisingumas

Atlikus ikiklinikinius tyrimus, nenustatyta jokio nepageidaujamo poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

**4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Esbriet gali sukelti svaigulį ir nuovargį, o tai gali turėti vidutinio stiprumo įtakos gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus, todėl šių simptomų patiriantiems pacientams vairuoti ir valdyti mechanizmus reikia atsargiai.

**4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Saugumo savybių santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta atliekant klinikinį tyrimą, kurio metu pacientams buvo skiriama po 2 403 mg Esbriet per parą arba placebo, buvo: pykinimas (pasireiškė 32,4 % Esbriet vartojusių tiriamųjų ir 12,2 % placebą vartojusių tiriamųjų), išbėrimas (26,2 % ir 7,7 %), viduriavimas (18,8 % ir 14,4%), nuovargis (18,5 % ir 10,4 %), dispepsija (16,1% ir 5,0 %), sumažėjęs apetitas (20,7 % ir 8,0 %), galvos skausmas (10,1 % ir 7,7 %) ir įsijautrinimo šviesai reakcija (9,3 % ir 1,1 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Esbriet saugumas buvo vertinamas atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 1 650 savanorių ir pacientų. Daugiau kaip 170 pacientų dalyvavo atviruose tyrimuose ilgiau nei 5 metus, o kai kurie iki 10 metų.

1-oje lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešė ≥2 % iš 623 pacientų, kurie apibendrintų trijų pagrindinių III fazės tyrimų metu vartojo rekomenduojamą 2 403 mg Esbriet per parą dozę. Nepageidaujamos reakcijos vaistiniam preparatui patekus į rinką išvardytos 1 lentelėje. Nepageidaujamų reakcijų atvejai išvardyti pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnį [labai dažnas (≥1/10), dažnas (nuo ≥1/100 iki <1/10), nedažnas (nuo ≥1/1 000 iki <1/100), retas (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000), nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)]. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis nurodytas sunkumo mažėjimo tvarka.

| **1 lentelė.** **Nepageidaujamos reakcijų atvejai pagal organų sistemų klases ir MedDRA dažnį** |
| --- |
| **Infekcijos ir infestacijos** |
| Labai dažni | Viršutinių kvėpavimo takų infekcija |
| Dažni | Šlapimo takų infekcija |
| **Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai** |
| Nedažni | Agranulocitozė1 |
| **Imuninės sistemos sutrikimai** |
| Nedažni | Angioedema1 |
| Nežinomas | Anafilaksija1 |
| **Metabolizmo ir mitybos sutrikimai** |
| Labai dažni | Svorio mažėjimas, sumažėjęs apetitas |
| Nedažni | Hiponatremija1 |
| **Psichikos sutrikimai** |
| Labai dažni | Nemiga |
| **Nervų sistemos sutrikimai** |
| Labai dažni | Galvos skausmas, svaigulys |
| Dažni | Mieguistumas, disgeuzija, letargija |
| **Kraujagyslių sutrikimai** |
| Dažni | Karščio pylimas |
| **Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai** |
| Labai dažni | Dispnėja, kosulys |
| Dažni | Gleivių atkosėjimas |
| **Virškinimo trakto sutrikimai** |
| Labai dažni | Dispepsija, pykinimas, viduriavimas, gastroezofaginio refliukso liga, vėmimas, vidurių užkietėjimas |
| Dažni | Pilvo išpūtimas, nemalonus jausmas pilve, pilvo skausmas, skausminga viršutinė pilvo dalis, sutrikusi skrandžio veikla, gastritas, dujų susikaupimas |
| **Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai** |
| Dažni | Padidėjęs ALT aktyvumas, padidėjęs AST aktyvumas, padidėjęs gama gliutamiltransferazės aktyvumas |
| Nedažni | Bendrojo bilirubino koncentracijos kraujo serume padidėjimas kartu su ALT ir AST aktyvumo padidėjimu1; vaistinio preparato sukelta kepenų pažaida2 |
| **Odos ir poodinio audinio sutrikimai** |
| Labai dažni | Išbėrimas  |
| Dažni | Įsijautrinimo šviesai reakcija, niežėjimas, eritema, odos išsausėjimas, eriteminis išbėrimas, išbėrimas dėmelėmis, niežėjimą sukeliantis išbėrimas |
| Dažnis nežinomas | Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson)* sindromas1, toksinė epidermio nekrolizė1, reakcija į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS sindromas)1 |
| **Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai** |
| Labai dažni | Sąnarių skausmas |
| Dažni | Raumenų skausmas |
| **Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai** |
| Labai dažni | Nuovargis |
| Dažni | Astenija, su širdimi nesusijęs krūtinės skausmas |
| **Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos** |
| Dažni  | Saulės sukeltas odos nudegimas |

1. Nustatytas stebint vaistinį preparatą jam patekus į rinką (žr. 4.4 skyrių).

2. Stebint vaistinio preparato poveikį po patekimo į rinką nustatyta sunkių vaistinio preparato sukeltos kepenų pažaidos atvejų, įskaitant pranešimus apie mirtimi pasibaigusius atvejus (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Apibendrintų IPF klinikinių tyrimų duomenų analizė, koreguota pagal ekspoziciją, patvirtino, jog Esbriet saugumo ir toleravimo savybės pažengusia IPF sergantiems pacientams (n = 366) yra panašios į nustatytąsias savybes sergantiesiems nepažengusia liga (n = 942).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

*Sumažėjęs apetitas*

Pagrindžiamųjų klinikinių tyrimų metu pasireiškę sumažėjusio apetito atvejai buvo lengvai koreguojami ir paprastai nesukeldavo reikšmingų pasekmių. Nedažnai sumažėjusio apetito atvejai buvo susiję su reikšmingu kūno svorio sumažėjimu, dėl ko reikėjo imtis medicininių intervencijų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

**4.9 Perdozavimas**

Klinikinių duomenų apie perdozavimo poveikį sukaupta nedaug. 12 dienų dozės didinimo laikotarpiu sveiki suaugę savanoriai vartojo kartotines pirfenidono dozes – iki bendros 4 806 mg per parą dozės, kurios buvo skiriamos kaip šešios 267 mg kapsulės tris kartus per parą. Nepageidaujamos reakcijos buvo lengvos ir laikinos ir panašios į dažniausias nepageidaujamas reakcijas, apie kurias pranešta vartojant pirfenidoną.

Įtarus, kad pacientas perdozavo preparato, reikia užtikrinti palaikomąją jo sveikatos priežiūrą, sekant pagrindinius paciento organizmo būklės rodiklius ir atidžiai stebint jo klinikinę būklę.

**5. FARMAKOLOGINĖS savybės**

**5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, kiti imunosupresantai, ATC kodas – L04AX05.

Pirfenidono veikimo mechanizmas nevisiškai ištirtas. Tačiau atsižvelgiant į esamus duomenis, galima teigti, kad pirfenidonas antifibroziškai ir priešuždegimiškai veikia įvairias *in vitro* sistemas ir gyvūnų plaučių fibrozės (bleomicino ir transplantato sukeltos fibrozės) modelius.

IPF yra lėtinė fibrozinė uždegiminė plaučių liga, kuriai įtakos turi uždegimą skatinančių citokinų, įskaitant tumoro nekrozės faktorių alfa (TNF‑α) ir interleukiną-1-beta (IL‑1β), sintezė ir išsiskyrimas, ir nustatyta, kad pirfenidonas slopina įvairių dirgiklių sukeliamą uždegiminių ląstelių kaupimąsi.

Pirfenidonas slopina fibroblastų proliferaciją, su fibroze susijusių baltymų ir citokinų gamybą ir dėl reakcijos į citokinų augimo faktorius, kaip antai transformuojantį augimo faktorių beta (TAF‑β) ir iš trombocitų išskirtą augimo faktorių (TGAF), padidėjusią ekstraląstelinės matricos biosintezę ir kaupimąsi.

Klinikinis veiksmingumas

Esbriet klinikinis veiksmingumas buvo tiriamas atliekant keturis III fazės daugiacentrius, atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotus, placebu kontroliuojamus IPF sergančių pacientų tyrimus. Trys iš šių III fazės tyrimų (PIPF‑004, PIPF‑006 ir PIPF‑016) buvo tarptautiniai, o vienas (SP3) atliktas Japonijoje.

Atliekant tyrimus PIPF‑004 ir PIPF‑006, buvo lyginamas gydymo Esbriet 2 403 mg per parą doze ir placebo poveikis. Šių tyrimų modeliai buvo beveik identiški, išskyrus kelias išimtis, įskaitant vidutinės dozės grupę (1 197 mg per parą) tyrime PIPF‑004. Abiejų tyrimų metu tiriamieji preparatą vartojo tris kartus per parą ne mažiau kaip 72 savaites. Atliekant abu tyrimus, pagrindinė vertinamoji baigtis buvo numatytos forsuotos gyvybinės plaučių talpos (FGPT, angl. *Forced Vital Capacity*, FVC) procentais pokytis nuo gydymo pradžios iki 72-os savaitės. Jungtinę PIPF‑004 ir PIPF‑006 tyrimų pacientų, kuriems buvo skirta 2 403 mg paros dozė, populiaciją iš viso sudarė 692 pacientai, kuriems gydymo pradžioje numatytos procentinės FGPT reikšmės mediana buvo 73,9 % Esbriet vartojusiųjų grupėje ir 72,0 % placebo grupėje (intervalai atitinkamai 50‑123 % ir 48‑138 %), o gydymo pradžioje numatytos procentinės anglies monoksido difuzinės gebos (DLCO) reikšmės mediana buvo 45,1 % Esbriet vartojusiųjų grupėje ir 45,6 % placebo grupėje (intervalai atitinkamai 25‑81 % ir 21‑94 %). PIPF‑004 tyrimo duomenimis, tyrimo pradžioje 2,4 % pacientų Esbriet vartojusiųjų grupėje ir 2,1 % pacientų placebo grupėje numatyta procentinė FGPT reikšmė buvo mažesnė nei 50 % ir (arba) numatyta procentinė DLCO reikšmė buvo mažesnė nei 35 %. PIPF‑006 tyrimo duomenimis, tyrimo pradžioje 1,0 % pacientų Esbriet vartojusiųjų grupėje ir 1,4 % pacientų placebo grupėje numatyta procentinė FGPT reikšmė buvo mažesnė nei 50 % ir (arba) numatyta procentinė DLCO reikšmė buvo mažesnė nei 35 %.

Atliekant tyrimą PIPF‑004, numatytos FGPT procentais sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki 72-os savaitės Esbriet vartojusių pacientų grupėje (N=174) buvo reikšmingai mažesnis, palyginti su pacientais, kuriems buvo skiriamas placebas (N=174; p=0,001, ranginė kovariacinė analizė (angl. *rank ANCOVA*). Taikant gydymą Esbriet, numatytos FGPT procentais sumažėjimas, palyginti su gydymo pradžia, taip pat buvo reikšmingai mažesnis 24-ą (p=0,014), 36-ą (p<0,001), 48-ą (p<0,001) ir 60-ą savaitę(p<0,001). 72-ą savaitę 20 % pacientų, kurie vartojo Esbriet, ir 35 % pacientų, kuriems buvo skiriamas placebas, nustatytas ≥10 % numatytos FGPT procentais sumažėjimas (riba, kuri rodo mirties nuo IPF riziką) (2 lentelė).

|  |
| --- |
| **2 lentelė.** **Tyrime PIPF-004 nustatyto numatytos FGPT procentais pokyčio nuo gydymo pradžios iki 72-os savaitės kategorinis vertinimas** |
|  | Pirfenidonas 2 403 mg per parą(N = 174) | Placebas(N = 174) |
| Sumažėjo ≥10 % arba mirtis arba plaučių persodinimas | 35 (20 %) | 60 (34 %) |
| Sumažėjo mažiau nei 10 % | 97 (56 %) | 90 (52 %) |
| Nesumažėjo (FGPT pokytis >0 %) | 42 (24 %) | 24 (14 %) |

Nors atlikus išankstinę ranginę kovariacinę analizę, tarp Esbriet ir placebą vartojusių pacientų nenustatyta jokių skirtumų pagal jų per šešių minučių ėjimo tyrimą (angl. *six minute walk test,* 6MWT) nueitą atstumo pokytį nuo gydymo pradžios iki 72-os savaitės, atlikus *ad hoc* analizę, PIPF‑004 tyrimo metu nustatyta, kad 37 % pacientų, kurie vartojo Esbriet, ir 47 % placebą vartojusių pacientų per 6 minučių tyrimą nueitas atstumas sutrumpėjo ≥50 m.

Atlikus tyrimą PIPF‑006, nustatyta, kad Esbriet gydomų pacientų (N=171) numatytos FGPT procentais sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki 72-os savaitės buvo ne mažesnis nei vartojusiųjų placebą grupėje (N=173; p=0,501). Tačiau Esbriet gydomų pacientų numatytos FGPT procentais sumažėjimas, palyginti su gydymo pradžia, buvo mažesnis 24-ą (p<0,001), 36-ą savaitę (p=0,011) ir 48-ą savaites (p=0,005). 72-ą savaitę ≥10 % FGPT sumažėjimas nustatytas 23 % Esbriet ir 27 % placebą vartojusių pacientų (3 lentelė).

|  |
| --- |
| **3 lentelė. Tyrime PIPF-006 nustatyto numatytos FGPT procentais pokyčio nuo gydymo pradžios iki 72-os savaitės kategorinis vertinimas** |
|  | Pirfenidonas 2 403 mg per parą(N = 171) | Placebas(N = 173) |
| Sumažėjo ≥10 % arba mirtis arba plaučių persodinimas | 39 (23 %) | 46 (27 %) |
| Sumažėjo mažiau nei 10 % | 88 (52 %) | 89 (51 %) |
| Nesumažėjo (FGPT pokytis >0 %) | 44 (26 %) | 38 (22 %) |

Palyginus tyrimo PIPF‑006 gydymo pradžios ir 72-os savaitės rezultatus, Esbriet vartojusių pacientų per 6 min. tyrimą nueitas atstumas sutrumpėjo gerokai mažiau, palyginti su placebą vartojusiais pacientais (p <0,001, ranginė koreliacinė analizė). Be to, atlikus *ad hoc* analizę, PIPF‑006 tyrimo metu nustatyta, kad 33 % Esbriet vartojusių pacientų ir 47 % placebą vartojusių pacientų per 6 min. tyrimą nueitas atstumas sumažėjo ≥50 m.

Atlikus bendrą tyrimų PIPF‑004 ir PIPF‑006 išgyvenamumo duomenų analizę, nustatyta, kad mirtingumas Esbriet 2 403 mg per parą vartojusių pacientų grupėje buvo 7,8 %, o vartojusiųjų placebą – 9,8 % (rizikos santykis (RS, angl. *Hazard Ratio*, HR) 0,77 (95 % pasikliautinumo intervalas (PI) – 0,47–1,28).

Atliekant tyrimą PIPF-016, buvo lyginamas gydymo Esbriet 2 403 mg per parą doze ir placebo poveikis. Tiriamieji preparatą vartojo tris kartus per parą 52 savaites. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo numatytos FGPT procentais pokytis nuo gydymo pradžios iki 52-os savaitės. Iš viso 555 pacientams vidutinė gydymo pradžioje numatyta FGPT procentais ir DLCO (plaučių difuzinė geba) procentais buvo atitinkamai 68 % (intervalas nuo 48 % iki 91 %) ir 42 % (intervalas nuo 27 % iki 170 %). Dviem procentams pacientų gydymo pradžioje numatyta FGPT procentais buvo mažesnė nei 50 %, o 21 % pacientų numatyta DLCO procentais buvo mažesnė nei 35 %.

Atliekant tyrimą PIPF-016, numatytos FGPT procentais sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki 52-os savaitės Esbriet vartojusių pacientų grupėje (N=278) buvo reikšmingai mažesnis, palyginti su pacientais, kuriems buvo skiriamas placebas (N=277; p<0,000001, ranginė kovariacinė analizė, angl. *rank ANCOVA*). Taikant gydymą Esbriet, numatytos FGPT procentais sumažėjimas, palyginti su gydymo pradžia, taip pat buvo reikšmingai mažesnis 13-ą (p<0,000001), 26-ą (p<0,000001) ir 39-ą (p=0,000002) savaitę. 52-ą savaitę 17 % pacientų, kurie vartojo Esbriet, ir 32 % pacientų, kuriems buvo skiriamas placebas, nustatytas ≥10 % numatytos FGPT procentais sumažėjimas arba mirtis (4 lentelė).

|  |
| --- |
| **4 lentelė. Tyrime PIPF-016 nustatyto numatytos FGPT procentais pokyčio nuo gydymo pradžios iki 52-os savaitės kategorinis vertinimas** |
|  | Pirfenidonas 2 403 mg per parą(N = 278) | Placebas(N = 277) |
| Sumažėjo ≥10 % arba mirtis | 46 (17 %) | 88 (32 %) |
| Sumažėjo mažiau nei 10 % | 169 (61 %) | 162 (58 %) |
| Nesumažėjo (FGPT pokytis >0 %) | 63 (23 %) | 27 (10 %) |

Palyginus tyrimo PIPF-016 gydymo pradžios ir 52-os savaitės rezultatus, Esbriet vartojusių pacientų per 6 min. tyrimą nueitas atstumas sutrumpėjo reikšmingai mažiau, palyginti su placebą vartojusiais pacientais (p=0,036, ranginė koreliacinė analizė). Nustatyta, kad 26 % Esbriet vartojusių pacientų ir 36 % placebą vartojusių pacientų per 6 min. tyrimą nueitas atstumas sumažėjo ≥50 m.

Atlikus išankstinę bendrą tyrimų PIPF-016, PIPF-004 ir PIPF-006 analizę 12-ą mėnesį nustatyta, kad mirštamumas dėl bet kokių priežasčių Esbriet 2 403 mg per parą vartojusių pacientų grupėje buvo reikšmingai mažesnis (3,5 %, 22 iš 623 pacientų) palyginti su placebą vartojusiais pacientais (6,7 %, 42 iš 624 pacientų), taigi per pirmuosius 12 mėnesių mirštamumo dėl bet kokių priežasčių rizika sumažėjo 48 % (RS 0,52 (95 % PI, 0,31-0,87), p=0,0107, *log-rank* testas).

Atliekant tyrimą (SP3) su japonų pacientais, buvo lyginamas pirfenidono 1800 mg per parą dozės (pagal svorį atitinka tyrimų PIPF‑004 ir PIPF‑006 metu JAV ir Europos populiacijose vartotą 2 403 mg per parą dozę) ir placebo poveikis (N=110 ir N=109). Pirfenidonu gydomiems pacientams 52-ą savaitę nustatytas gerokai mažesnis vidutinis gyvybinės plaučių talpos sumažėjimas (pagrindinė vertinamoji baigtis), palyginti su vartojusiais placebą (‑0,09±0,02 l. plg. su ‑0,16±0,02 l., p=0,042).

*IPF sergantys pacientai su pažengusiu plaučių funkcijos sutrikimu*

Atlikus jungtinę PIPF‑004, PIPF‑006 ir PIPF‑016 tyrimų duomenų *post-hoc* analizę nustatyta, kad pažengusia IPF sergančiųjų populiacijoje (n = 170), kai pradinė FGPT reikšmė buvo < 50 % ir (arba) pradinė DLCO reikšmė buvo < 35 %, FGPT reikšmės sumažėjimas per metus Esbriet vartojusių pacientų grupėje (n = 90), lyginant su placebo grupe (n = 80) buvo atitinkamai ‑150,9 ml ir ‑277,6 ml.

Pagrindžiamojo 52 savaičių trukmės IIb fazės, daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebu kontroliuojamo klinikinio tyrimo MA29957, kuriame dalyvavo IPF sergantys pacientais su pažengusiu plaučių funkcijos sutrikimu (DLCO < 40 % numatytos reikšmės) ir didele 3‑iojo laipsnio plautinės hipertenzijos rizika, duomenimis, 89 pacientams, kuriems buvo skiriama Esbriet monoterapija, nustatytas panašus FGPT reikšmės sumažėjimas, kaip ir Esbriet vartojusiems pacientams, kurių duomenys įvertinti atlikus apibendrintų III fazės PIPF‑004, PIPF‑006 ir PIPF‑016 tyrimų duomenų *post-hoc* analizę.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Esbriet tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis IPF indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

**5.2 Farmakokinetinės savybės**

Absorbcija

Esbriet kapsulių vartojant valgio metu, smarkiai (50 %) sumažėja didžiausia preparato koncentracija kraujo plazmoje (Cmax) ir pasireiškia mažesnis poveikis plotui po kreive (AUC), palyginti su preparato vartojimu nevalgius. Sveikiems vyresnio amžiaus (50‑66 metų) savanoriams išgėrus vieną 801 mg preparato dozę po valgio, pirfenidono absorbcija sulėtėjo, o AUC pavalgius siekė maždaug 80‑85 % AUC, nustatyto pacientams nevalgius. Preparato skiriant nevalgius, nustatytas biologinis ekvivalentiškumas, kai buvo lyginamas 801 mg tabletės arba trijų 267 mg kapsulių vartojimas. Preparato skiriant valgio metu, 801 mg tabletė atitiko biologinio ekvivalentiškumo kriterijus vertinant AUC rodiklius ir juos lyginant su kapsulių rodikliais, tačiau Cmax rodiklio 90 % pasikliautinumo intervalas (108,26 % – 125,60 %) šiek tiek viršijo viršutinę standartinės biologinio ekvivalentiškumo ribos vertę (90 % PI: 80,00 % – 125,00 %). Valgymo įtaka geriamojo pirfenidono AUC rodikliui buvo panaši tiek vartojant tabletę, tiek kapsulių farmacinę formą. Skiriant bet kurios iš šių farmacinių formų valgio metu, nustatytas sumažėjęs pirfenidono Cmax rodiklis, lyginant su rodikliais, nustatytais preparato vartojant nevalgius, o skiriant Esbriet tabletę Cmax sumažėjo šiek tiek mažiau (40 %) nei skiriant Esbriet kapsulių (sumažėjimas 50 %). Palyginti su nevalgiusių tiriamųjų grupe, pavalgiusių tiriamųjų grupėje pasireiškė mažiau nepageidaujamų reiškinių (pykinimo ir galvos svaigimo atvejų). Todėl siekiant sumažinti pykinimo ir galvos svaigimo atvejų dažnumą, Esbriet rekomenduojama vartoti valgio metu.

Koks pirfenidono absoliutus biologinis įsisavinamumas žmogaus organizme, nenustatyta.

Pasiskirstymas

Pirfenidonas jungiasi prie žmogaus kraujo plazmos baltymų, visų pirma serumo albumino. Bendras vidutinis jungimosi rodiklis, esant klinikinių tyrimų metu stebėtai koncentracijai (1–100 μg/ml), svyravo nuo 50 iki 58 %. Vidutinis tikrasis per burną vartojamu būdu suvartoto preparato pasiskirstymo tūris esant nekintamai būsenai (angl. *mean apparent oral steady-state volume of distribution*) yra maždaug 70 l, o tai rodo, kad pirfenidono pasiskirstymas audiniuose yra nedidelis.

Biotransformacija

Maždaug 70-80 % pirfenidono metabolizuoja CYP1A2 ir nedidelę dalį kiti CYP izofermentai, įskaitant CYP2C9, 2C19, 2D6 ir 2E1. *In vitro* atliktųtyrimų duomenys rodo tam tikrą farmakologiškai reikšmingą pagrindinio pirfenidono metabolito (5-karboksi-pirfenidono) aktyvumą, esant didesnėms už didžiausiąją koncentraciją IPF sergančių pacientų plazmoje. Tai gali tapti kliniškai reikšminga pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų, kurių metu plazmoje būna padidėjusi 5-karboksi-pirfenidono ekspozicija.

Eliminacija

Panašu, kad per burną vartojamo pirfenidono klirensą galima šiek tiek neutralizuoti. Atliekant kelių dozių dozės nustatymo tyrimą su sveikais vyresnio amžiaus tiriamaisiais, kurie vartojo 267–1 335 mg preparato tris kartus per parą, vartojant didesnę nei 801 mg dozę tris kartus per parą, vidutinis klirensas sumažėjo maždaug 25 %. Sveikiems vyresnio amžiaus tiriamiesiems išgėrus vieną pirfenidono dozę, vidutinis tikrasis baigtinės eliminacijos pusperiodis buvo maždaug 2,4 val. Maždaug 80 % per burną suvartotos pirfenidono dozės pašalinama su šlapimu per 24 val. nuo preparato suvartojimo. Didžioji dalis pirfenidono pašalinama iš organizmo kaip 5‑karboksi-pirfenidono metabolitas (>95 % gauto kiekio), o mažiau negu 1 % pirfenidono iš organizmo pašalinamas su šlapimu nepakitęs.

Specialios populiacijos

*Kepenų veiklos sutrikimai*

Pirfenidono ir 5‑karboksi-pirfenidono metabolito farmakokinetinės savybės buvo lyginamos tiriant vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų veiklos sutrikimų turinčius pacientus ir pacientus, kurių kepenų veikla nesutrikusi. Iš rezultatų matyti, kad vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų turintiems pacientams išgėrus vieną 801 mg pirfenidono dozę (tris 267 mg kapsules), pirfenidono ekspozicija padidėja vidutiniškai 60 %. Pacientams, turintiems lengvų arba vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų, pirfenidoną reikia vartoti atsargiai ir reikia atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia toksinio poveikio požymiai, ypač jeigu jie tuo pačiu metu vartoja žinomą CYP1A2 inhibitorių (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Pacientams, kuriems nustatyta sunkių kepenų veiklos sutrikimų ir paskutinės stadijos kepenų liga, Esbriet vartoti negalima (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

*Inkstų veiklos sutrikimai*

Ištyrus pacientus, turinčius lengvų, vidutinio sunkumo arba sunkių inkstų veiklos sutrikimų, nenustatyta jokių kliniškai reikšmingų pirfenidono farmakokinetinių savybių skirtumų, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų veikla nesutrikusi. Pirminė medžiaga daugiausia metabolizuojama į 5-karboksi-pirfenidoną. Nustatyta, kad 5-karboksi-pirfenidono AUC0-∞ rodiklio vidurkis (SN) buvo reikšmingai didesnis pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo (p = 0,009) arba sunkių (p < 0,0001) inkstų veiklos sutrikimų, grupėse nei pacientų, kurių inkstų veikla buvo normali, grupėje: atitinkamai 100 (26,3) mg•val./l ir 168 (67,4) mg•val./l, palyginus su 28,7 (4,99) mg•val./l.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Grupė pagal inkstų veiklos sutrikimą Impairment Group** | **Statistiniai rodikliai** | **AUC0-∞ (mg•val./l)** |
| **Pirfenidonas** | **5-karboksi-pirfenidonas** |
| Nesutrikusi veikla | Vidurkis (SN) | 42,6 (17,9) | 28,7 (4,99) |
| n = 6 | Mediana (25–75-oji) | 42,0 (33,1–55,6) | 30,8 (24,1–32,1) |
| Nesunkus | Vidurkis (SN) | 59,1 (21,5) | 49,3a (14,6) |
| n = 6 | Mediana (25–75-oji) | 51,6 (43,7–80,3) | 43,0 (38,8–56,8) |
| Vidutinio sunkumo | Vidurkis (SN) | 63,5 (19,5) | 100b (26,3) |
| n = 6 | Mediana (25–75-oji) | 66,7 (47,7–76,7) | 96,3 (75,2–123) |
| Sunkus | Vidurkis (SN) | 46,7 (10,9) | 168c (67,4) |
| n = 6 | Mediana (25–75-oji) | 49,4 (40,7–55,8) | 150 (123–248) |

AUC0-∞ – plotas po koncentracijos priklausomybės nuo laiko kreive nuo nulinio laiko momento iki begalybės.

a p reikšmė, lyginant su rodmenimis, nustatytais pacientams, kurių inkstų funkcija normali, = 1,00 (porinis palyginimas *Bonferroni* metodu).

b p reikšmė, lyginant su rodmenimis, nustatytais pacientams, kurių inkstų funkcija normali, = 0,009 (porinis palyginimas *Bonferroni* metodu).

c p reikšmė, lyginant su rodmenimis, nustatytais pacientams, kurių inkstų funkcija normali, < 0,0001 (porinis palyginimas *Bonferroni* metodu).

5-karboksi-pirfenidono ekspozicija pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų, padidėja 3,5 karto ir daugiau. Kliniškai reikšmingo šio metabolito farmakodinaminio aktyvumo pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų, atmesti negalima. Pirfenidoną vartojantiems pacientams, turintiems lengvų inkstų veiklos sutrikimų, preparato dozės koreguoti nereikia. Pirfenidono reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų. Pacientams, kuriems nustatyta sunkių inkstų veiklos sutrikimų (kreatinino klirensas <30 ml/min.) arba paskutinės stadijos inkstų liga, dėl kurios pacientui reikia taikyti dializę, pirfenidono vartoti negalima (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Atlikus 4 tyrimų su sveikais tiriamaisiais ar pacientais, kuriems nustatyta inkstų veiklos sutrikimų, ir vieno tyrimo su IPF sergančiais pacientais farmakokinetinių duomenų analizes, nenustatyta jokio kliniškai reikšmingo amžiaus, lyties ar kūno dydžio poveikio pirfenidono farmakokinetinėms savybėms.

**5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancegoriškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Atlikus kartotinių dozių toksiškumo tyrimus su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis, nustatytas kepenų svorio padidėjimas; tai paprastai pasireiškė kartu su centrinės kepenųskilties ląstelių hipertrofija. Nutraukus gydymą, prasidėjo grįžtamieji procesai. Atliekant kancerogeniškumo tyrimus su žiurkėmis ir pelėmis, nustatytas padidėjęs kepenų navikų paplitimas. Šie kepenų tyrimų rezultatai siejami su suaktyvėjusias kepenų mikrosomų fermentais; tiriant Esbriet vartojančius pacientus, tokio poveikio nenustatyta. Manoma, kad šie rezultatai neturi įtakos žmonėms,

Tiriant žiurkių pateles, kurioms buvo skiriama 1 500 mg/kg per parą dozė (kuri 37 kartus viršija žmonėms skiriamą 2 403 mg per parą dozę), nustatyta statistiškai reikšmingai daugiau gimdos navikų atvejų. Iš veikimo mechanizmo tyrimų rezultatų matyti, kad gimdos navikų paplitimas gali būti susijęs su lėtiniu dopaminu veikiamų lytinių hormonų pusiausvyros sutrikimu, kurį lemia konkrečiai gyvūnų rūšiai, žiurkėms, būdingas endokrininis mechanizmas, kurio žmonės neturi.

Atlikus toksikologinio poveikio reprodukcinei sistemai tyrimus, nepageidaujamo poveikio žiurkių patinų ar patelių vaisingumui ar jauniklių postnatalinei raidai nenustatyta, o ištyrus žiurkes (1 000 mg/kg per parą) ir triušius (300 mg/kg per parą), teratogeniškumo įrodymų nenustatyta. Pirfenidonas ir (arba) jo metabolitai prasiskverbia pro gyvūnų placentą ir gali kauptis amniono skystyje. Žiurkių, kurioms buvo skiriamos didelės preparato dozės (≥450 mg/kg per parą), *oestrus* lytinis ciklas pailgėjo ir dažnai nustatytas nereguliarus ciklas. Žiurkių, kurioms buvo skiriamos didelės šio preparato dozės (≥1 000 mg/kg per parą), gestacijos laikotarpis pailgėjo, o vaisiaus gyvybingumas sumažėjo. Atlikus tyrimus su žiurkėmis laktacijos laikotarpiu, nustatyta, kad pirfenidonas ir (arba) jo metabolitai išskiriami su pienu ir gali kauptis piene.

Atlikus standartinio rinkinio laboratorinius tyrimus, mutageninio ar genotoksinio poveikio nenustatyta, o ištyrus preparatą su UV ekspozicija, jo mutageniškumo nenustatyta. Atlikus pirfenidono klastogeninio poveikio esant UV ekspozicijai tyrimą su kininio žiurkėno plaučių ląstelėmis, gauti teigiami rezultatai.

UVA ir UVB spinduliais apšvitinus jūrų kiaulytes, kurioms peroraliniu būdu skirtas pirfenidonas, pasireiškė fototoksiškumas ir sudirginimas. Užtepus apsaugos nuo saulės priemonę, fototoksiškumo sukelti pažeidimai buvo ne tokie sunkūs.

**6. farmacinė informacija**

**6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė

Kroskarmeliozės natrio druska

Povidonas

Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas

Titano dioksidas (E171)

Želatina

Užrašo rašalas

Rudas rašalas S‑1‑16530 arba 03A2, kuriame yra:

šelakas

juodasis geležies oksidas (E172)

raudonasis geležies oksidas (E172)

geltonasis geležies oksidas (E172)

propilenglikolis

amonio hidroksidas

**6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

**6.3 Tinkamumo laikas**

4 metai lizdinėms plokštelėms.

3 metai buteliukams.

**6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Pakuotės dydžiai

*2 savaičių gydymo pradžios pakuotė*

7 x PVC/PE/PCTFE/aliuminio folijos lizdinės plokštelės po 3 kapsules (vartoti pirmą savaitę), supakuotos kartu su 7 x PVC/PE/PCTFE/aliuminio folijos lizdinėmis plokštelėmis po 6 kapsules (vartoti antrą savaitę). Kiekvienoje pakuotėje yra iš viso 63 kapsulės.

*4 savaičių trukmės palaikomojo gydymo pakuotė*

14 x PVC/PE/PCTFE/aliuminio folijos lizdinių plokštelių po 18 kapsulių (2-jų parų norma). Yra 14 x 18 kapsulių PVC/PE/PCTFE/aliuminio folijos perforuotose lizdinėse plokštelėse, iš viso pakuotėje yra 252 kapsulės.

Baltos spalvos 250 ml talpos DTPE buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, kuriame yra 270 kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

**7. REGISTRUOTOJAS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/11/667/001

EU/1/11/667/002

EU/1/11/667/003

**9. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO data**

Registravimo data 2011 m. vasario 28 d.

Paskutinio perregistravimo data 2015 m. rugsėjo 8 d.

**10. teksto peržiūros data**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės

Esbriet 534 mg plėvele dengtos tabletės

Esbriet 801 mg plėvele dengtos tabletės

**2. kokybinė ir kiekybinė sudėtis**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono.

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 534 mg pirfenidono.

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 801 mg pirfenidono.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

**3. FARMACINĖ forma**

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos spalvos, ovalios, maždaug 1,3 x 0,6 cm dydžio, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kuriose įspausta „PFD“.

Esbriet 534 mg plėvele dengtos tabletės yra oranžinės spalvos, ovalios, maždaug 1,6 x 0,8 cm dydžio, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kuriose įspausta „PFD“.

Esbriet 801 mg plėvele dengtos tabletės yra rudos spalvos, ovalios, maždaug 2 x 0,9 cm dydžio, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kuriose įspausta „PFD“.

**4. klinikinĖ informacija**

**4.1 Terapinės indikacijos**

Esbriet skirtas idiopatine plaučių fibroze (IPF) sergantiems suaugusiesiems gydyti.

**4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Gydymą Esbriet gali pradėti ir prižiūrėti tik gydytojai specialistai, turintys IPF diagnozavimo ir gydymo patirties.

Dozavimas

*Suaugusiesiems*

Pradėjus gydymą, preparato dozę iki rekomenduojamos 2 403 mg paros dozės reikia titruoti per 14 dienų laikotarpį tokia tvarka:

**•** nuo 1-os iki 7-os dienos: po 267 mg dozę skirti tris kartus per parą (801 mg per parą);

**•** nuo 8-os iki 14-os dienos: po 534 mg dozę skirti tris kartus per parą (1 602 mg per parą);

**•** nuo 15-os dienos: po 801 mg dozę skirti tris kartus per parą (2 403 mg per parą).

Rekomenduojama palaikomoji Esbriet paros dozė yra po 801 mg tris kartus per parą valgio metu, t. y., iš viso 2 403 mg dozė per parą.

Nerekomenduojama vartoti daugiau kaip 2 403 mg preparato per parą bet kuriam pacientui (žr. 4.9 skyrių).

Pacientai, nutraukę gydymą Esbriet 14 ir daugiau dienų iš eilės, terapiją turėtų pradėti iš naujo – nuo pradinio 2 savaičių trukmės titravimo režimo, titruojant preparato dozę iki rekomenduojamos paros dozės.

Jeigu gydymas buvo nutrauktas ir netaikomas mažiau nei 14 dienų iš eilės, galima atnaujinti gydymą ankstesne rekomenduojama paros doze, netaikant titravimo režimo.

*Dozės koregavimas ir kitos saugaus vartojimo sąlygos, į kurias reikia atsižvelgti*

*Virškinimo trakto reiškiniai.* Pacientams, kurie dėl nepageidaujamo poveikio virškinimo traktui netoleruoja šio vaisto terapijos, reikia priminti, kad jie šį vaistinį preparatą vartotų valgio metu. Simptomams neišnykus, pirfenidono dozę galima sumažinti iki po 267–534 mg 2–3 kartus per parą, vartojant valgio metu, dozę pakartotinai didinant iki rekomenduojamos paros dozės, atsižvelgiant į tai, kaip preparatas toleruojamas. Jeigu simptomai neišnyksta, pacientams galima nurodyti nutraukti gydymą šiuo preparatu 1–2 savaitėms, kad simptomai išnyktų.

*Jautrumo šviesai reakcija arba išbėrimas.* Pacientams, kuriems pasireiškia lengva arba vidutinio sunkumo jautrumo šviesai reakcija arba išbėrimas, reikia priminti kasdien naudoti apsaugos nuo saulės preparatą ir vengti tiesioginės saulės šviesos (žr. 4.4 skyrių). Pirfenidono dozę galima sumažinti iki 801 mg per parą (po 267 mg tris kartus per parą). Jeigu per 7 dienas išbėrimas neišnyksta, gydymą Esbriet reikia nutraukti 15 dienų ir vėl didinti vartojamą dozę iki rekomenduojamos paros preparato dozės taip pat, kaip dozės didinimo laikotarpiu.

Pacientams, kuriems pasireiškia sunki įsijautrinimo šviesai reakcija arba išbėrimas, reikia nurodyti nebevartoti preparato ir kreiptis pagalbos į gydytoją (žr. 4.4 skyrių). Išbėrimui išnykus, gydytojo sprendimu galima vėl pradėti gydymą Esbriet ir vėl didinti vartojamą dozę iki rekomenduojamos paros dozės.

*Kepenų veikla.* Reikšmingai padidėjus alanino ir (arba) aspartato aminotransferazės (ALT ir (arba) AST) aktyvumui ir kartu padidėjus arba nepadidėjus bilirubino koncentracijai, reikia koreguoti pirfenidono dozę arba nutraukti gydymą, atsižvelgiant į 4.4 skyriuje pateikiamas rekomendacijas.

Specialios populiacijos

*Senyvi pacientai*

65 metų ir vyresniems pacientams preparato dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

*Kepenų veiklos sutrikimai*

Pacientams, kuriems yra lengvų arba vidutinio sunkumo (t. y. A ir B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų veiklos sutrikimų, preparato dozės koreguoti nereikia. Bet kadangi kai kurių pacientų, kuriems nustatyta lengvų arba vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų, kraujo plazmoje pirfenidono koncentracija gali padidėti, preparatu Esbriet gydant šią pacientų populiaciją, reikia imtis atsargumo priemonių. Gydymo Esbriet negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas arba paskutinės stadijos kepenų liga (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

*Inkstų veiklos sutrikimai*

Pacientams, turintiems lengvų inkstų veiklos sutrikimų, preparato dozės koreguoti nereikia. Esbriet reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30-50 ml/min.) inkstų veiklos sutrikimų. Esbriet negalima vartoti pacientams, kuriems nustatyta sunkių inkstų veiklos sutrikimų (kreatinino klirensas <30 ml/min.) arba paskutinės stadijos inkstų liga, dėl kurios pacientui reikia taikyti dializę (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

*Vaikų populiacija*

Esbriet nėra skirtas vaikų populiacijai IPF indikacijai.

Vartojimo metodas

Esbriet reikia vartoti per burną. Siekiant sumažinti pykinimo ir galvos svaigimo pasireiškimą, tabletę reikia nuryti visą, užsigeriant vandeniu, ir vartoti valgio metu (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

**4.3 Kontraindikacijos**

**•** Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei

 medžiagai

**•** Praeityje buvusi angioedema, pasireiškusi vartojant pirfenidoną (žr. 4.4 skyrių)

**•** Tuo pačiu metu vartojamas fluvoksaminas (žr. 4.5 skyrių)

**•** Sunkus kepenų veiklos sutrikimas arba paskutinės stadijos kepenų liga (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius)

**•** Sunkus inkstų veiklos sutrikimas (kreatinino klirensas <30 ml/min.) arba paskutinės stadijos inkstų liga, dėl kurios pacientui reikia taikyti dializę (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

**4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Kepenų veikla

Dažnai gauta pranešimų apie Esbriet gydomiems pacientams nustatytą transaminazių aktyvumo padidėjimą. Prieš pradedant gydymą Esbriet, pirmus šešis gydymo mėnesius kas mėnesį, o vėliau – kas tris mėnesius turi būti atlikti kepenų funkcijos tyrimai (ALT, AST ir bilirubinas) (žr. 4.8 skyrių).

Jeigu pradėjus Esbriet terapiją, pacientui nustatomas nuo >3 iki <5 kartų VNR viršijantis aminotransferazės aktyvumas ir nepadidėjusi bilirubino koncentracija bei nepasireiškia kepenų pažaidą rodančių požymių ar simptomų, turi būti atmestos kitos priežastys ir pacientas atidžiai stebimas. Turi būti apsvarstytas kitų vaistinių preparatų, susijusių su toksiniu poveikiu kepenims, vartojimo nutraukimas. Jeigu atsižvelgiant į klinikinius rodiklius tai galima padaryti, reikia sumažinti Esbriet dozę arba pertraukti gydymą šiuo preparatu. Kepenų veiklos tyrimų rezultatams susinormalizavus, Esbriet dozę galima vėl didinti iki rekomenduojamos paros dozės, jeigu paciento organizmas ją toleruoja.

Vaistinio preparato sukelta kepenų pažaida

Nedažnais atvejais AST ir ALT aktyvumo padidėjimas buvo susijęs su tuo pat metu padidėjusia bilirubino koncentracija. Po vaistinio preparato patekimo į rinką nustatyta sunkių vaistinio preparato sukeltos kepenų pažaidos atvejų, įskaitant pavienius mirtį lėmusius atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Be rekomeduojamo periodinio kepenų veiklos rodmenų stebėjimo papildomai reikia nedelsiant įvertinti klinikinę būklę ir ištirti kepenų veiklos rodmenis tiems pacientams, kurie patiria simptomų, galinčių rodyti kepenų pažaidą, įskaitant nuovargį, apetito praradimą, diskomforto pojūtį dešinėje viršutinėje pilvo srityje, patamsėjusį šlapimą ar geltą.

Jeigu pacientui nustatomas nuo >3 iki <5 kartų VNR viršijantis aminotransferazės aktyvumas ir tuo pat metu pasireiškia hiperbilirubinemija arba klinikinių kepenų pažaidą rodančių požymių ar simptomų, gydymą Esbriet reikia visam laikui nutraukti ir pacientui pakartotinai nebeskirti šio vaistinio preparato.

Jeigu pacientui nustatomas ≥5 kartus VNR viršijantis aminotransferazės aktyvumas, gydymą Esbriet reikia visam laikui nutraukti ir pacientui pakartotinai nebeskirti šio vaistinio preparato.

*Kepenų veiklos sutrikimai*

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (t. y. B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų veiklos sutrikimų, nustatyta 60 % didesnė pirfenidono ekspozicija. Pacientams, kuriems jau anksčiau nustatyta lengvų arba vidutinio sunkumo (t. y. A ir B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų veiklos sutrikimų, reikia atsargiai vartoti Esbriet, atsižvelgiant į tai, kad pirfenidono ekspozicija gali būti padidėjusi. Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia toksinio poveikio požymiai, ypač jeigu jie tuo pačiu metu vartoja žinomą CYP1A2 inhibitorių (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius). Esbriet poveikis žmonėms, kuriems nustatyta sunkių kepenų veiklos sutrikimų, neištirtas, todėl pacientams, kuriems yra sunkių kepenų veiklos sutrikimų, Esbriet vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Įsijautrinimo šviesai reakcija ir išbėrimas

Gydymo Esbriet metu reikia vengti tiesioginių saulės spindulių (įskaitant ultravioletinių spindulių lempas) arba stengtis kuo mažiau būti saulėje. Pacientams reikia nurodyti kasdien naudoti apsaugos nuo saulės preparatą, dėvėti drabužius, kurie apsaugotų nuo saulės poveikio, ir vengti kitų vaistinių preparatų, kurie sukelia įsijautrinimą šviesai. Pacientams reikia nurodyti, kad jie praneštų savo gydytojui apie jiems pasireiškusius įsijautrinimo šviesai reakcijos simptomus arba išbėrimą. Sunkios įsijautrinimo šviesai reakcijos pasireiškia nedažnai. Pasireiškus lengvai arba sunkiai įsijautrinimo šviesai reakcijai arba išbėrus, gali tekti koreguoti preparato dozę arba laikinai nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Sunkios odos reakcijos

Vaistinį preparatą pateikus į rinką buvo gauta su Esbriet vartojimu susijusių pranešimų apie Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson)* sindromo (SJS), toksinės epidermio nekrolizės (TEN) ir reakcijos į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS sindromo) atvejus, kurie gali kelti pavojų gyvybei ar lemti mirtį. Jeigu pasireiškia šias reakcijas rodančių požymių ir simptomų, Esbriet vartojimą reikia nedelsiant nutraukti. Jeigu Esbriet vartojimo metu pacientui pasireiškė SJS, TEN arba DRESS sindromas, draudžiama atnaujinti gydymą Esbriet ir šio vaistinio preparato vartojimą reikia visam laikui nutraukti.

Angioedema/Anafilaksija

Vaistiniam preparatui patekus į rinką buvo gauta su Esbriet vartojimu susijusių pranešimų apie angioedemą (kai kurie atvejai buvo sunkūs), pvz., veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimą, kuris gali būti susijęs su kvėpavimo sunkumu arba gargimu. Gauta pranešimų apie anafilaksines reakcijas. Todėl pacientai, kuriems vartojant Esbriet pasireiškia angioedemos arba sunkių alerginių reakcijų požymiai arba simptomai, turi nedelsdami nutraukti gydymą šiuo vaistiniu preparatu. Pacientams, kuriems pasireiškė angioedema arba sunkios alerginės reakcijos, turi būti taikomi standartiniai gydymo metodai. Esbriet draudžiama vartoti pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė angioedema arba buvo padidėjęs jautrumas vartojant Esbriet (žr. 4.3 skyrių).

Svaigulys

Gauta pranešimų apie Esbriet vartojantiems pacientams pasireiškusį svaigulį. Todėl prieš imdamiesi veiklos, kuriai būtinas budrumas ar koordinacija, pacientai turi žinoti savo organizmo reakciją į šį vaistinį preparatą (žr. 4.7 skyrių). Atliekant klinikinius tyrimus, daugumai pacientų, kuriems pasireiškė svaigulys, nustatytas tik vienas toks reiškinys, ir dauguma reiškinių išnyko per vidutiniškai 22 dienas. Jeigu svaigulys nepraeina arba sustiprėja, galima koreguoti Esbriet dozę arba visiškai nutraukti gydymą šiuo preparatu.

Nuovargis

Gauta pranešimų apie Esbriet vartojantiems pacientams pasireiškusį nuovargį. Todėl prieš imdamiesi veiklos, kuriai būtinas budrumas arba koordinacija, pacientai turi žinoti savo organizmo reakciją į šį vaistinį preparatą (žr. 4.7 skyrių).

Svorio mažėjimas

Gauta pranešimų apie Esbriet gydomų pacientų svorio mažėjimą (žr. 4.8 skyrių). Gydytojai turi stebėti paciento svorį ir prireikus paraginti jį padidinti suvartojamų kalorijų skaičių, jeigu svorio mažėjimas kliniškai reikšmingas.

Hiponatremija

Gauta pranešimų apie Esbriet gydomiems pacientams pasireiškusią hiponatremiją (žr. 4.8 skyrių). Kadangi hiponatremijos simptomai gali būti neryškūs ir juos gali užmaskuoti gretutinių ligų požymiai, rekomenduojama reguliariai atlikti laboratorinius tyrimus, ypatingai tuomet, kai pasireiškia būdingų hiponatremijos požymių ir simptomų, tokių kaip pykinimas, galvos skausmas ar svaigimas.

Sudėtyje yra natrio

Esbriet tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

**4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Maždaug 70–80 % pirfenidono metabolizuoja CYP1A2 ir nedidelę dalį kiti CYP izofermentai, įskaitant CYP2C9, 2C19, 2D6 ir 2E1.

Greipfrutų sulčių vartojimas siejamas su CYP1A2 slopinimu, todėl gydymo pirfenidonu metu jų reikia vengti.

Fluvoksaminas ir CYP1A2 inhibitoriai

Atliekant I fazės tyrimą, nustatyta, kad pirfenidono ekspozicija nerūkančių pacientų, kurie kartu su Esbriet vartojo fluvoksaminą (stiprų CYP1A2 inhibitorių, kuris slopina ir kitus CYP izofermentus (CYP2C9, 2C19 ir 2D6), organizme buvo 4 kartus didesnė.

Esbriet negalima vartoti pacientams, tuo pačiu metu vartojantiems fluvoksaminą (žr. 4.3 skyrių). Prieš pradedant Esbriet terapiją, gydymą fluvoksaminu reikia nutraukti ir vengti šio preparato Esbriet terapijos metu dėl sumažėjusio pirfenidono pasišalinimo iš organizmo. Kitų gydymo priemonių, kurios veikia kaip CYP1A2 ir vieno ar kelių kitų pirfenidono metabolizme dalyvaujančių CYP izofermentų (pvz., CYP2C9, 2C19 ir 2D6) inhibitoriai, reikia vengti gydymo pirfenidonu metu.

*In vitro* ir *in vivo* ekstrapoliacijos parodo, kad stiprūs ir selektyvūs CYP1A2 inhibitoriai (pvz., enoksacinas) gali didinti ekspoziciją pirfenidonu maždaug 2–4 kartus. Jei negalima išvengti vartoti tuo pačiu metu Esbriet su stipriu ir selektyviu CYP1A2 inhibitoriumi, pirfenidono paros dozę reikia sumažinti iki 801 mg (po 267 mg tris kartus per parą). Pacientus reikia atidžiai stebėti, ar neatsiras nepageidaujamų reakcijų, susijusių su Esbriet terapija. Nutraukite Esbriet vartojimą, jeigu būtina (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Esbriet vartojant kartu su 750 mg ciprofloksacino (vidutinio stiprumo CYP1A2 inhibitoriumi), ekspozicija pirfenidonu padidėjo 81 %. Jeigu negalima išvengti ciprofloksacino vartojimo po 750 mg du kartus per parą, reikia sumažinti pirfenidono paros dozę iki 1 602 mg (po 534 mg tris kartus per parą). Esbriet turi būti vartojamas atsargiai, jeigu ciprofloksacinas vartojamas 250 mg ar 500 mg dozėmis vieną ar du kartus per parą.

Esbriet reikia atsargiai vartoti pacientams, kurie gydomi kitais vidutinio stiprumo CYP1A2 inhibitoriais (pvz., amjodaronu, propafenonu).

Taip pat ypatingo atidumo reikia gydant pacientus, kurie tuo pačiu metu vartoja CYP1A2 inhibitorių ir stiprių vieno ar kelių kitų pirfenidono metabolizme dalyvaujančių CYP izofermentų inhibitorių, pvz., inhibitorių, veikiančių CYP2C9 (pvz., amjodaroną, flukonazolą), 2C19 (pvz., chloramfenikolį) ir 2D6 (pvz., fluoksetiną, paroksetiną).

Cigarečių rūkymas ir CYP1A2 induktoriai

Atliekant I fazės sąveikos tyrimą, buvo vertinamas cigarečių rūkymo (CYP1A2 induktoriaus) poveikis pirfenidono farmakokinetinėms savybėms. Pirfenidono ekspozicija rūkančiųjų organizme buvo 50 % mažesnė, palyginti su nerūkančiais pacientais. Rūkymas gali paskatinti kepenų fermentų gamybą ir taip padidinti vaistinio preparato pasišalinimą iš organizmo ir sumažinti jo ekspoziciją. Atsižvelgiant į nustatytą cigarečių rūkymo ir jo indukcinio poveikio CYP1A2 ryšį, Esbriet terapijos metu reikia vengti stiprių CYP1A2 induktorių (įskaitant rūkymą). Pacientus reikia paraginti nevartoti stiprių CYP1A2 induktorių ir mesti rūkyti prieš pradedant gydymą ir gydymo pirfenidonu metu.

Dėl vidutinio stiprumo CYP1A2 induktorių (pvz., omeprazolo) – šiuos preparatus vartojant kartu su Esbriet, teoriškai gali sumažėti pirfenidono koncentracija kraujo plazmoje.

Kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie veikia kaip stiprūs ir CYP1A2, ir kitų pirfenidono metabolizme dalyvaujančių CYP izofermentų induktoriai (pvz., rifampiciną), gali reikšmingai sumažėti pirfenidono koncentracija kraujo plazmoje. Esant galimybei, šių vaistinių preparatų reikia vengti.

**4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Nėštumas

Duomenų apie Esbriet vartojimą nėščioms moterims nėra.

Pirfenidonas ir (arba) jo metabolitai prasiskverbia pro gyvūnų placentą ir gali kauptis amniono skystyje.

Žiurkių, kurioms buvo skiriamos didelės šio preparato dozės (≥1000 mg/kg per parą), gestacijos laikotarpis pailgėjo, o vaisiaus gyvybingumas sumažėjo.

Nėštumo metu Esbriet geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar pirfenidonas ir jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakokinetinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad pirfenidonas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į pieną ir gali jame kauptis (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomam kūdikiui negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir Esbriet terapijos naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Esbriet.

Vaisingumas

Atlikus ikiklinikinius tyrimus, nenustatyta jokio nepageidaujamo poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

**4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Esbriet gali sukelti svaigulį ir nuovargį, o tai gali turėti vidutinio stiprumo įtakos gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus, todėl šių simptomų patiriantiems pacientams vairuoti ir valdyti mechanizmus reikia atsargiai.

**4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Saugumo savybių santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta atliekant klinikinį tyrimą, kurio metu pacientams buvo skiriama po 2 403 mg Esbriet per parą arba placebo, buvo: pykinimas (pasireiškė 32,4 % Esbriet vartojusių tiriamųjų ir 12,2 % placebą vartojusių tiriamųjų), išbėrimas (26,2 % ir 7,7 %), viduriavimas (18,8 % ir 14,4%), nuovargis (18,5 % ir 10,4 %), dispepsija (16,1% ir 5,0 %), sumažėjęs apetitas (20,7 % ir 8,0 %), galvos skausmas (10,1 % ir 7,7 %) ir įsijautrinimo šviesai reakcija (9,3 % ir 1,1 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Esbriet saugumas buvo vertinamas atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 1 650 savanorių ir pacientų. Daugiau kaip 170 pacientų dalyvavo atviruose tyrimuose ilgiau nei 5 metus, o kai kurie iki 10 metų.

1-oje lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešė ≥2 % iš 623 pacientų, kurie apibendrintų trijų pagrindinių III fazės tyrimų metu vartojo rekomenduojamą 2 403 mg Esbriet per parą dozę. Nepageidaujamos reakcijos vaistiniam preparatui patekus į rinką išvardytos 1 lentelėje. Nepageidaujamų reakcijų atvejai išvardyti pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnį [labai dažnas (≥1/10), dažnas (nuo ≥1/100 iki <1/10), nedažnas (nuo ≥1/1 000 iki <1/100), retas (nuo ≥1/10 000 iki <1/1 000), nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)]. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis nurodytas sunkumo mažėjimo tvarka.

| **1 lentelė.** **Nepageidaujamos reakcijų atvejai pagal organų sistemų klases ir MedDRA dažnį** |
| --- |
| **Infekcijos ir infestacijos** |
| Labai dažni | Viršutinių kvėpavimo takų infekcija |
| Dažni | Šlapimo takų infekcija |
| **Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai** |
| Nedažni | Agranulocitozė1 |
| **Imuninės sistemos sutrikimai** |
| Nedažni | Angioedema1 |
| Nežinomas | Anafilaksija1 |
| **Metabolizmo ir mitybos sutrikimai** |
| Labai dažni | Svorio mažėjimas, sumažėjęs apetitas |
| Nedažni | Hiponatremija1 |
| **Psichikos sutrikimai** |
| Labai dažni | Nemiga |
| **Nervų sistemos sutrikimai** |
| Labai dažni | Galvos skausmas, svaigulys |
| Dažni | Mieguistumas, disgeuzija, letargija |
| **Kraujagyslių sutrikimai** |
| Dažni | Karščio pylimas |
| **Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai** |
| Labai dažni | Dispnėja, kosulys |
| Dažni | Gleivių atkosėjimas |
| **Virškinimo trakto sutrikimai** |
| Labai dažni | Dispepsija, pykinimas, viduriavimas, gastroezofaginio refliukso liga, vėmimas, vidurių užkietėjimas |
| Dažni | Pilvo išpūtimas, nemalonus jausmas pilve, pilvo skausmas, skausminga viršutinė pilvo dalis, sutrikusi skrandžio veikla, gastritas, dujų susikaupimas |
| **Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai** |
| Dažni | Padidėjęs ALT aktyvumas, padidėjęs AST aktyvumas, padidėjęs gama gliutamiltransferazės aktyvumas |
| Nedažni | Bendrojo bilirubino koncentracijos kraujo serume padidėjimas kartu su ALT ir AST aktyvumo padidėjimu1; vaistinio preparato sukelta kepenų pažaida2 |
| **Odos ir poodinio audinio sutrikimai** |
| Labai dažni | Išbėrimas |
| Dažni | Įsijautrinimo šviesai reakcija, niežėjimas, eritema, odos išsausėjimas, eriteminis išbėrimas, išbėrimas dėmelėmis, niežėjimą sukeliantis išbėrimas |
| Dažnis nežinomas | Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson)* sindromas1, toksinė epidermio nekrolizė1, reakcija į vaistinį preparatą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS sindromas)1 |
| **Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai** |
| Labai dažni | Sąnarių skausmas |
| Dažni | Raumenų skausmas |
| **Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai** |
| Labai dažni | Nuovargis |
| Dažni | Astenija, su širdimi nesusijęs krūtinės skausmas |
| **Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos** |
| Dažni  | Saulės sukeltas odos nudegimas |

1. Nustatytas stebint vaistinį preparatą jam patekus į rinką (žr. 4.4 skyrių).

2. Stebint vaistinio preparato poveikį po patekimo į rinką nustatyta sunkių vaistinio preparato sukeltos kepenų pažaidos atvejų, įskaitant pranešimus apie mirtimi pasibaigusius atvejus (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Apibendrintų IPF klinikinių tyrimų duomenų analizė, koreguota pagal ekspoziciją, patvirtino, jog Esbriet saugumo ir toleravimo savybės pažengusia IPF sergantiems pacientams (n = 366) yra panašios į nustatytąsias savybes sergantiesiems nepažengusia liga (n = 942).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

*Sumažėjęs apetitas*

Pagrindžiamųjų klinikinių tyrimų metu pasireiškę sumažėjusio apetito atvejai buvo lengvai koreguojami ir paprastai nesukeldavo reikšmingų pasekmių. Nedažnai sumažėjusio apetito atvejai buvo susiję su reikšmingu kūno svorio sumažėjimu, dėl ko reikėjo imtis medicininių intervencijų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

**4.9 Perdozavimas**

Klinikinių duomenų apie perdozavimo poveikį sukaupta nedaug. 12 dienų dozės didinimo laikotarpiu sveiki suaugę savanoriai vartojo kartotines pirfenidono dozes – iki bendros 4 806 mg per parą dozės, kurios buvo skiriamos kaip šešios 267 mg kapsulės tris kartus per parą. Nepageidaujamos reakcijos buvo lengvos ir laikinos ir panašios į dažniausias nepageidaujamas reakcijas, apie kurias pranešta vartojant pirfenidoną.

Įtarus, kad pacientas perdozavo preparato, reikia užtikrinti palaikomąją jo sveikatos priežiūrą, sekant pagrindinius paciento organizmo būklės rodiklius ir atidžiai stebint jo klinikinę būklę.

**5. FARMAKOLOGINĖS savybės**

**5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, kiti imunosupresantai, ATC kodas – L04AX05.

Pirfenidono veikimo mechanizmas nevisiškai ištirtas. Tačiau atsižvelgiant į esamus duomenis, galima teigti, kad pirfenidonas antifibroziškai ir priešuždegimiškai veikia įvairias *in vitro* sistemas ir gyvūnų plaučių fibrozės (bleomicino ir transplantato sukeltos fibrozės) modelius.

IPF yra lėtinė fibrozinė uždegiminė plaučių liga, kuriai įtakos turi uždegimą skatinančių citokinų, įskaitant tumoro nekrozės faktorių alfa (TNF‑α) ir interleukiną-1-beta (IL‑1β), sintezė ir išsiskyrimas, ir nustatyta, kad pirfenidonas slopina įvairių dirgiklių sukeliamą uždegiminių ląstelių kaupimąsi.

Pirfenidonas slopina fibroblastų proliferaciją, su fibroze susijusių baltymų ir citokinų gamybą ir dėl reakcijos į citokinų augimo faktorius, kaip antai transformuojantį augimo faktorių beta (TAF‑β) ir iš trombocitų išskirtą augimo faktorių (TGAF), padidėjusią ekstraląstelinės matricos biosintezę ir kaupimąsi.

Klinikinis veiksmingumas

Esbriet klinikinis veiksmingumas buvo tiriamas atliekant keturis III fazės daugiacentrius, atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotus, placebu kontroliuojamus IPF sergančių pacientų tyrimus. Trys iš šių III fazės tyrimų (PIPF‑004, PIPF‑006 ir PIPF‑016) buvo tarptautiniai, o vienas (SP3) atliktas Japonijoje.

Atliekant tyrimus PIPF‑004 ir PIPF‑006, buvo lyginamas gydymo Esbriet 2 403 mg per parą doze ir placebo poveikis. Šių tyrimų modeliai buvo beveik identiški, išskyrus kelias išimtis, įskaitant vidutinės dozės grupę (1 197 mg per parą) tyrime PIPF‑004. Abiejų tyrimų metu tiriamieji preparatą vartojo tris kartus per parą ne mažiau kaip 72 savaites. Atliekant abu tyrimus, pagrindinė vertinamoji baigtis buvo numatytos forsuotos gyvybinės plaučių talpos (FGPT, angl. *Forced Vital Capacity*, FVC) procentais pokytis nuo gydymo pradžios iki 72-os savaitės. Jungtinę PIPF‑004 ir PIPF‑006 tyrimų pacientų, kuriems buvo skirta 2 403 mg paros dozė, populiaciją iš viso sudarė iš viso 692 pacientai, kuriems gydymo pradžioje numatytos procentinės FGPT reikšmės mediana buvo 73,9 % Esbriet vartojusiųjų grupėje ir 72,0 % placebo grupėje (intervalai atitinkamai 50‑123 % ir 48‑138 %), o gydymo pradžioje numatytos procentinės anglies monoksido difuzinės gebos (DLCO) reikšmės mediana buvo 45,1 % Esbriet vartojusiųjų grupėje ir 45,6 % placebo grupėje (intervalai atitinkamai 25‑81 % ir 21‑94 %). PIPF‑004 tyrimo duomenimis, tyrimo pradžioje 2,4 % pacientų Esbriet vartojusiųjų grupėje ir 2,1 % pacientų placebo grupėje numatyta procentinė FGPT reikšmė buvo mažesnė nei 50 % ir (arba) numatyta procentinė DLCO reikšmė buvo mažesnė nei 35 %. PIPF‑006 tyrimo duomenimis, tyrimo pradžioje 1,0 % pacientų Esbriet vartojusiųjų grupėje ir 1,4 % pacientų placebo grupėje numatyta procentinė FGPT reikšmė buvo mažesnė nei 50 % ir (arba) numatyta procentinė DLCO reikšmė buvo mažesnė nei 35 %.

Atliekant tyrimą PIPF‑004, numatytos FGPT procentais sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki 72-os savaitės Esbriet vartojusių pacientų grupėje (N=174) buvo reikšmingai mažesnis, palyginti su pacientais, kuriems buvo skiriamas placebas (N=174; p=0,001, ranginė kovariacinė analizė (angl. *rank ANCOVA*). Taikant gydymą Esbriet, numatytos FGPT procentais sumažėjimas, palyginti su gydymo pradžia, taip pat buvo reikšmingai mažesnis 24-ą (p=0,014), 36-ą (p<0,001), 48-ą (p<0,001) ir 60-ą savaitę(p<0,001). 72-ą savaitę 20 % pacientų, kurie vartojo Esbriet, ir 35 % pacientų, kuriems buvo skiriamas placebas, nustatytas ≥10 % numatytos FGPT procentais sumažėjimas (riba, kuri rodo mirties nuo IPF riziką) (2 lentelė).

|  |
| --- |
| **2 lentelė.** **Tyrime PIPF-004 nustatyto numatytos FGPT procentais pokyčio nuo gydymo pradžios iki 72-os savaitės kategorinis vertinimas** |
|  | Pirfenidonas 2 403 mg per parą(N = 174) | Placebas(N = 174) |
| Sumažėjo ≥10 % arba mirtis arba plaučių persodinimas | 35 (20 %) | 60 (34 %) |
| Sumažėjo mažiau nei 10 % | 97 (56 %) | 90 (52 %) |
| Nesumažėjo (FGPT pokytis >0 %) | 42 (24 %) | 24 (14 %) |

Nors atlikus išankstinę ranginę kovariacinę analizę, tarp Esbriet ir placebą vartojusių pacientų nenustatyta jokių skirtumų pagal jų per šešių minučių ėjimo tyrimą (angl. *six minute walk test,* 6MWT) nueitą atstumo pokytį nuo gydymo pradžios iki 72-os savaitės, atlikus *ad hoc* analizę, PIPF‑004 tyrimo metu nustatyta, kad 37 % pacientų, kurie vartojo Esbriet, ir 47 % placebą vartojusių pacientų per 6 minučių tyrimą nueitas atstumas sutrumpėjo ≥50 m.

Atlikus tyrimą PIPF‑006, nustatyta, kad Esbriet gydomų pacientų (N=171) numatytos FGPT procentais sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki 72-os savaitės buvo ne mažesnis nei vartojusiųjų placebą grupėje (N=173; p=0,501). Tačiau Esbriet gydomų pacientų numatytos FGPT procentais sumažėjimas, palyginti su gydymo pradžia, buvo mažesnis 24-ą (p<0,001), 36-ą savaitę (p=0,011) ir 48-ą savaites (p=0,005). 72-ą savaitę ≥10 % FGPT sumažėjimas nustatytas 23 % Esbriet ir 27 % placebą vartojusių pacientų (3 lentelė).

|  |
| --- |
| **3 lentelė. Tyrime PIPF-006 nustatyto numatytos FGPT procentais pokyčio nuo gydymo pradžios iki 72-os savaitės kategorinis vertinimas** |
|  | Pirfenidonas 2 403 mg per parą(N = 171) | Placebas(N = 173) |
| Sumažėjo ≥10 % arba mirtis arba plaučių persodinimas | 39 (23 %) | 46 (27 %) |
| Sumažėjo mažiau nei 10 % | 88 (52 %) | 89 (51 %) |
| Nesumažėjo (FGPT pokytis >0 %) | 44 (26 %) | 38 (22 %) |

Palyginus tyrimo PIPF‑006 gydymo pradžios ir 72-os savaitės rezultatus, Esbriet vartojusių pacientų per 6 min. tyrimą nueitas atstumas sutrumpėjo gerokai mažiau, palyginti su placebą vartojusiais pacientais (p <0,001, ranginė koreliacinė analizė). Be to, atlikus *ad hoc* analizę, PIPF‑006 tyrimo metu nustatyta, kad 33 % Esbriet vartojusių pacientų ir 47 % placebą vartojusių pacientų per 6 min. tyrimą nueitas atstumas sumažėjo ≥50 m.

Atlikus bendrą tyrimų PIPF‑004 ir PIPF‑006 išgyvenamumo duomenų analizę, nustatyta, kad mirtingumas Esbriet 2 403 mg per parą vartojusių pacientų grupėje buvo 7,8 %, o vartojusiųjų placebą – 9,8 % (rizikos santykis (RS, angl. *Hazard Ratio*, HR) 0,77 (95 % pasikliautinumo intervalas (PI) – 0,47–1,28).

Atliekant tyrimą PIPF-016, buvo lyginamas gydymo Esbriet 2 403 mg per parą doze ir placebo poveikis. Tiriamieji preparatą vartojo tris kartus per parą 52 savaites. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo numatytos FGPT procentais pokytis nuo gydymo pradžios iki 52-os savaitės. Iš viso 555 pacientams vidutinė gydymo pradžioje numatyta FGPT procentais ir DLCO (plaučių difuzinė geba) procentais buvo atitinkamai 68 % (intervalas nuo 48 % iki 91 %) ir 42 % (intervalas nuo 27 % iki 170 %). Dviem procentams pacientų gydymo pradžioje numatyta FGPT procentais buvo mažesnė nei 50 %, o 21 % pacientų numatyta DLCO procentais buvo mažesnė nei 35 %.

Atliekant tyrimą PIPF-016, numatytos FGPT procentais sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki 52-os savaitės Esbriet vartojusių pacientų grupėje (N=278) buvo reikšmingai mažesnis, palyginti su pacientais, kuriems buvo skiriamas placebas (N=277; p<0,000001, ranginė kovariacinė analizė, angl. *rank ANCOVA*). Taikant gydymą Esbriet, numatytos FGPT procentais sumažėjimas, palyginti su gydymo pradžia, taip pat buvo reikšmingai mažesnis 13-ą (p<0,000001), 26-ą (p<0,000001) ir 39-ą (p=0,000002) savaitę. 52-ą savaitę 17 % pacientų, kurie vartojo Esbriet, ir 32 % pacientų, kuriems buvo skiriamas placebas, nustatytas ≥10 % numatytos FGPT procentais sumažėjimas arba mirtis (4 lentelė).

|  |
| --- |
| **4 lentelė. Tyrime PIPF-016 nustatyto numatytos FGPT procentais pokyčio nuo gydymo pradžios iki 52-os savaitės kategorinis vertinimas** |
|  | Pirfenidonas 2 403 mg per parą(N = 278) | Placebas(N = 277) |
| Sumažėjo ≥10 % arba mirtis | 46 (17 %) | 88 (32 %) |
| Sumažėjo mažiau nei 10 % | 169 (61 %) | 162 (58 %) |
| Nesumažėjo (FGPT pokytis >0 %) | 63 (23 %) | 27 (10 %) |

Palyginus tyrimo PIPF-016 gydymo pradžios ir 52-os savaitės rezultatus, Esbriet vartojusių pacientų per 6 min. tyrimą nueitas atstumas sutrumpėjo reikšmingai mažiau, palyginti su placebą vartojusiais pacientais (p=0,036, ranginė koreliacinė analizė). Nustatyta, kad 26 % Esbriet vartojusių pacientų ir 36 % placebą vartojusių pacientų per 6 min. tyrimą nueitas atstumas sumažėjo ≥50 m.

Atlikus išankstinę bendrą tyrimų PIPF-016, PIPF-004 ir PIPF-006 analizę 12-ą mėnesį nustatyta, kad mirštamumas dėl bet kokių priežasčių Esbriet 2 403 mg per parą vartojusių pacientų grupėje buvo reikšmingai mažesnis (3,5 %, 22 iš 623 pacientų) palyginti su placebą vartojusiais pacientais (6,7 %, 42 iš 624 pacientų), taigi per pirmuosius 12 mėnesių mirštamumo dėl bet kokių priežasčių rizika sumažėjo 48 % (RS 0,52 (95 % PI, 0,31-0,87), p=0,0107, *log-rank* testas).

Atliekant tyrimą (SP3) su japonų pacientais, buvo lyginamas pirfenidono 1800 mg per parą dozės (pagal svorį atitinka tyrimų PIPF‑004 ir PIPF‑006 metu JAV ir Europos populiacijose vartotą 2 403 mg per parą dozę) ir placebo poveikis (N=110 ir N=109). Pirfenidonu gydomiems pacientams 52-ą savaitę nustatytas gerokai mažesnis vidutinis gyvybinės plaučių talpos sumažėjimas (pagrindinė vertinamoji baigtis), palyginti su vartojusiais placebą (‑0,09±0,02 l. plg. su ‑0,16±0,02 l., p=0,042).

*IPF sergantys pacientai su pažengusiu plaučių funkcijos sutrikimu*

Atlikus jungtinę PIPF‑004, PIPF‑006 ir PIPF‑016 tyrimų duomenų *post-hoc* analizę nustatyta, kad pažengusia IPF sergančiųjų populiacijoje (n = 170), kai pradinė FGPT reikšmė buvo < 50 % ir (arba) pradinė DLCO reikšmė buvo < 35 %, FGPT reikšmės sumažėjimas per metus Esbriet vartojusių pacientų grupėje (n = 90), lyginant su placebo grupe (n = 80) buvo atitinkamai ‑150,9 ml ir ‑277,6 ml.

Pagrindžiamojo 52 savaičių trukmės IIb fazės, daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebu kontroliuojamo klinikinio tyrimo MA29957, kuriame dalyvavo IPF sergantys pacientais su pažengusiu plaučių funkcijos sutrikimu (DLCO < 40 % numatytos reikšmės) ir didele 3‑iojo laipsnio plautinės hipertenzijos rizika, duomenimis, 89 pacientams, kuriems buvo skiriama Esbriet monoterapija, nustatytas panašus FGPT reikšmės sumažėjimas, kaip ir Esbriet vartojusiems pacientams, kurių duomenys įvertinti atlikus apibendrintų III fazės PIPF‑004, PIPF‑006 ir PIPF‑016 tyrimų duomenų *post-hoc* analizę.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Esbriet tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis IPF indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

**5.2 Farmakokinetinės savybės**

Absorbcija

Esbriet kapsulių vartojant valgio metu, smarkiai (50 %) sumažėja didžiausia preparato koncentracija kraujo plazmoje (Cmax) ir pasireiškia mažesnis poveikis plotui po kreive (AUC), palyginti su preparato vartojimu nevalgius. Sveikiems vyresnio amžiaus (50‑66 metų) savanoriams išgėrus vieną 801 mg preparato dozę po valgio, pirfenidono absorbcija sulėtėjo, o AUC pavalgius siekė maždaug 80‑85 % AUC, nustatyto pacientams nevalgius. Preparato skiriant nevalgius, nustatytas biologinis ekvivalentiškumas, kai buvo lyginamas 801 mg tabletės arba trijų 267 mg kapsulių vartojimas. Preparato skiriant valgio metu, 801 mg tabletė atitiko biologinio ekvivalentiškumo kriterijus vertinant AUC rodiklius ir juos lyginant su kapsulių rodikliais, tačiau Cmax rodiklio 90 % pasikliautinumo intervalas (108,26 % – 125,60 %) šiek tiek viršijo viršutinę standartinės biologinio ekvivalentiškumo ribos vertę (90 % PI: 80,00 % – 125,00 %). Valgymo įtaka geriamojo pirfenidono AUC rodikliui buvo panaši tiek vartojant tabletę, tiek kapsulių farmacinę formą. Skiriant bet kurios iš šių farmacinių formų valgio metu, nustatytas sumažėjęs pirfenidono Cmax rodiklis, lyginant su rodikliais, nustatytais preparato vartojant nevalgius, o skiriant Esbriet tabletę Cmax sumažėjo šiek tiek mažiau (40 %) nei skiriant Esbriet kapsulių (sumažėjimas 50 %). Palyginti su nevalgiusių tiriamųjų grupe, pavalgiusių tiriamųjų grupėje pasireiškė mažiau nepageidaujamų reiškinių (pykinimo ir galvos svaigimo atvejų). Todėl siekiant sumažinti pykinimo ir galvos svaigimo atvejų dažnumą, Esbriet rekomenduojama vartoti valgio metu.

Koks pirfenidono absoliutus biologinis įsisavinamumas žmogaus organizme, nenustatyta.

Pasiskirstymas

Pirfenidonas jungiasi prie žmogaus kraujo plazmos baltymų, visų pirma serumo albumino. Bendras vidutinis jungimosi rodiklis, esant klinikinių tyrimų metu stebėtai koncentracijai (1–100 μg/ml), svyravo nuo 50 iki 58 %. Vidutinis tikrasis per burną vartojamu būdu suvartoto preparato pasiskirstymo tūris esant nekintamai būsenai (angl. *mean apparent oral steady-state volume of distribution*) yra maždaug 70 l, o tai rodo, kad pirfenidono pasiskirstymas audiniuose yra nedidelis.

Biotransformacija

Maždaug 70-80 % pirfenidono metabolizuoja CYP1A2 ir nedidelę dalį kiti CYP izofermentai, įskaitant CYP2C9, 2C19, 2D6 ir 2E1. *In vitro* atliktų tyrimų duomenys rodo tam tikrą farmakologiškai reikšmingą pagrindinio pirfenidono metabolito (5-karboksi-pirfenidono) aktyvumą, esant didesnėms už didžiausiąją koncentraciją IPF sergančių pacientų plazmoje. Tai gali tapti kliniškai reikšminga pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų, kurių metu plazmoje būna padidėjusi 5-karboksi-pirfenidono ekspozicija.

Eliminacija

Panašu, kad per burną vartojamo pirfenidono klirensą galima šiek tiek neutralizuoti. Atliekant kelių dozių dozės nustatymo tyrimą su sveikais vyresnio amžiaus tiriamaisiais, kurie vartojo 267–1 335 mg preparato tris kartus per parą, vartojant didesnę nei 801 mg dozę tris kartus per parą, vidutinis klirensas sumažėjo maždaug 25 %. Sveikiems vyresnio amžiaus tiriamiesiems išgėrus vieną pirfenidono dozę, vidutinis tikrasis baigtinės eliminacijos pusperiodis buvo maždaug 2,4 val. Maždaug 80 % per burną suvartotos pirfenidono dozės pašalinama su šlapimu per 24 val. nuo preparato suvartojimo. Didžioji dalis pirfenidono pašalinama iš organizmo kaip 5‑karboksi-pirfenidono metabolitas (>95 % gauto kiekio), o mažiau negu 1 % pirfenidono iš organizmo pašalinamas su šlapimu nepakitęs.

Specialios populiacijos

*Kepenų veiklos sutrikimai*

Pirfenidono ir 5‑karboksi-pirfenidono metabolito farmakokinetinės savybės buvo lyginamos tiriant vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų veiklos sutrikimų turinčius pacientus ir pacientus, kurių kepenų veikla nesutrikusi. Iš rezultatų matyti, kad vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų turintiems pacientams išgėrus vieną 801 mg pirfenidono dozę (tris 267 mg kapsules), pirfenidono ekspozicija padidėja vidutiniškai 60 %. Pacientams, turintiems lengvų arba vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų, pirfenidoną reikia vartoti atsargiai ir reikia atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia toksinio poveikio požymiai, ypač jeigu jie tuo pačiu metu vartoja žinomą CYP1A2 inhibitorių (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Pacientams, kuriems nustatyta sunkių kepenų veiklos sutrikimų ir paskutinės stadijos kepenų liga, Esbriet vartoti negalima (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

*Inkstų veiklos sutrikimai*

Ištyrus pacientus, turinčius lengvų, vidutinio sunkumo arba sunkių inkstų veiklos sutrikimų, nenustatyta jokių kliniškai reikšmingų pirfenidono farmakokinetinių savybių skirtumų, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų veikla nesutrikusi. Pirminė medžiaga daugiausia metabolizuojama į 5-karboksi-pirfenidoną. Nustatyta, kad 5-karboksi-pirfenidono AUC0-∞ rodiklio vidurkis (SN) buvo reikšmingai didesnis pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo (p = 0,009) arba sunkių (p < 0,0001) inkstų veiklos sutrikimų, grupėse nei pacientų, kurių inkstų veikla buvo normali, grupėje: atitinkamai 100 (26,3) mg•val./l ir 168 (67,4) mg•val./l, palyginus su 28,7 (4,99) mg•val./l.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Grupė pagal inkstų veiklos sutrikimą Impairment Group** | **Statistiniai rodikliai** | **AUC0-∞ (mg•val./l)** |
| **Pirfenidonas** | **5-karboksi-pirfenidonas** |
| Nesutrikusi veikla | Vidurkis (SN) | 42,6 (17,9) | 28,7 (4,99) |
| n = 6 | Mediana (25–75-oji) | 42,0 (33,1–55,6) | 30,8 (24,1–32,1) |
| Nesunkus | Vidurkis (SN) | 59,1 (21,5) | 49,3a (14,6) |
| n = 6 | Mediana (25–75-oji) | 51,6 (43,7–80,3) | 43,0 (38,8–56,8) |
| Vidutinio sunkumo | Vidurkis (SN) | 63,5 (19,5) | 100b (26,3) |
| n = 6 | Mediana (25–75-oji) | 66,7 (47,7–76,7) | 96,3 (75,2–123) |
| Sunkus | Vidurkis (SN) | 46,7 (10,9) | 168c (67,4) |
| n = 6 | Mediana (25–75-oji) | 49,4 (40,7–55,8) | 150 (123–248) |

AUC0-∞ – plotas po koncentracijos priklausomybės nuo laiko kreive nuo nulinio laiko momento iki begalybės.

a p reikšmė, lyginant su rodmenimis, nustatytais pacientams, kurių inkstų funkcija normali, = 1,00 (porinis palyginimas *Bonferroni* metodu).

b p reikšmė, lyginant su rodmenimis, nustatytais pacientams, kurių inkstų funkcija normali, = 0,009 (porinis palyginimas *Bonferroni* metodu).

c p reikšmė, lyginant su rodmenimis, nustatytais pacientams, kurių inkstų funkcija normali, < 0,0001 (porinis palyginimas *Bonferroni* metodu).

5-karboksi-pirfenidono ekspozicija pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų, padidėja 3,5 karto ir daugiau. Kliniškai reikšmingo šio metabolito farmakologinio aktyvumo pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų, atmesti negalima. Pirfenidoną vartojantiems pacientams, turintiems lengvų inkstų veiklos sutrikimų, preparato dozės koreguoti nereikia. Pirfenidono reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimų. Pacientams, kuriems nustatyta sunkių inkstų veiklos sutrikimų (kreatinino klirensas <30 ml/min.) arba paskutinės stadijos inkstų liga, dėl kurios pacientui reikia taikyti dializę, pirfenidono vartoti negalima (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Atlikus 4 tyrimų su sveikais tiriamaisiais ar pacientais, kuriems nustatyta inkstų veiklos sutrikimų, ir vieno tyrimo su IPF sergančiais pacientais farmakokinetinių duomenų analizes, nenustatyta jokio kliniškai reikšmingo amžiaus, lyties ar kūno dydžio poveikio pirfenidono farmakokinetinėms savybėms.

**5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancegoriškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Atlikus kartotinių dozių toksiškumo tyrimus su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis, nustatytas kepenų svorio padidėjimas; tai paprastai pasireiškė kartu su centrinės kepenųskilties ląstelių hipertrofija. Nutraukus gydymą, prasidėjo grįžtamieji procesai. Atliekant kancerogeniškumo tyrimus su žiurkėmis ir pelėmis, nustatytas padidėjęs kepenų navikų paplitimas. Šie kepenų tyrimų rezultatai siejami su suaktyvėjusias kepenų mikrosomų fermentais; tiriant Esbriet vartojančius pacientus, tokio poveikio nenustatyta. Manoma, kad šie rezultatai neturi įtakos žmonėms,

Tiriant žiurkių pateles, kurioms buvo skiriama 1 500 mg/kg per parą dozė (kuri 37 kartus viršija žmonėms skiriamą 2 403 mg per parą dozę), nustatyta statistiškai reikšmingai daugiau gimdos navikų atvejų. Iš veikimo mechanizmo tyrimų rezultatų matyti, kad gimdos navikų paplitimas gali būti susijęs su lėtiniu dopaminu veikiamų lytinių hormonų pusiausvyros sutrikimu, kurį lemia konkrečiai gyvūnų rūšiai, žiurkėms, būdingas endokrininis mechanizmas, kurio žmonės neturi.

Atlikus toksikologinio poveikio reprodukcinei sistemai tyrimus, nepageidaujamo poveikio žiurkių patinų ar patelių vaisingumui ar jauniklių postnatalinei raidai nenustatyta, o ištyrus žiurkes (1 000 mg/kg per parą) ir triušius (300 mg/kg per parą), teratogeniškumo įrodymų nenustatyta. Pirfenidonas ir (arba) jo metabolitai prasiskverbia pro gyvūnų placentą ir gali kauptis amniono skystyje. Žiurkių, kurioms buvo skiriamos didelės preparato dozės (≥450 mg/kg per parą), *oestrus* lytinis ciklas pailgėjo ir dažnai nustatytas nereguliarus ciklas. Žiurkių, kurioms buvo skiriamos didelės šio preparato dozės (≥1 000 mg/kg per parą), gestacijos laikotarpis pailgėjo, o vaisiaus gyvybingumas sumažėjo. Atlikus tyrimus su žiurkėmis laktacijos laikotarpiu, nustatyta, kad pirfenidonas ir (arba) jo metabolitai išskiriami su pienu ir gali kauptis piene.

Atlikus standartinio rinkinio laboratorinius tyrimus, mutageninio ar genotoksinio poveikio nenustatyta, o ištyrus preparatą su UV ekspozicija, jo mutageniškumo nenustatyta. Atlikus pirfenidono klastogeninio poveikio esant UV ekspozicijai tyrimą su kininio žiurkėno plaučių ląstelėmis, gauti teigiami rezultatai.

UVA ir UVB spinduliais apšvitinus jūrų kiaulytes, kurioms peroraliniu būdu skirtas pirfenidonas, pasireiškė fototoksiškumas ir sudirginimas. Užtepus apsaugos nuo saulės priemonę, fototoksiškumo sukelti pažeidimai buvo ne tokie sunkūs.

**6. farmacinė informacija**

**6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė

Kroskarmeliozės natrio druska

Povidonas K30

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Magnio stearatas

Plėvelė

Polivinilo alkoholis

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis 3350

Talkas

*267 mg tabletė*

Geltonasis geležies oksidas (E172)

*534 mg tabletė*

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

*801 mg tabletė*

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Juodasis geležies oksidas (E172)

**6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

**6.3 Tinkamumo laikas**

267 mg tabletės ir 801 mg tabletės

3 metai lizdinėms plokštelėms.

4 metai buteliukams.

534 mg tabletės

2 metai

**6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

**6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu ir pirmąjį atidarymą žyminčiu užsukamuoju dangteliu.

Pakuotės dydžiai

*267 mg plėvele dengtos tabletės*

1 buteliukas, kuriame yra 90 plėvele dengtų tablečių

2 buteliukai, kurių kiekviename yra po 90 plėvele dengtų tablečių (iš viso 180 plėvele dengtų tablečių)

*534 mg plėvele dengtos tabletės*

1 buteliukas, kuriame yra 21 plėvele dengta tabletė

1 buteliukas, kuriame yra 90 plėvele dengtų tablečių

*801 mg plėvele dengtos tabletės*

1 buteliukas, kuriame yra 90 plėvele dengtų tablečių

PVC/Aclar (PCTFE) aliuminio folijos lizdinės plokštelės

Pakuotės dydžiai

*267 mg plėvele dengtos tabletės*

1 lizdinė plokštelė, kurioje yra 21 plėvele dengta tabletė (iš viso 21 tabletė)

2 lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra po 21 plėvele dengtą tabletę (iš viso 42 tabletės)

4 lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra po 21 plėvele dengtą tabletę (iš viso 84 tabletės)

8 lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra po 21 plėvele dengtą tabletę (iš viso 168 tabletės)

2 savaičių trukmės gydymo pradžios pakuotė: sudėtinė pakuotė, kurioje yra 63 plėvele dengtos tabletės (1 pakuotė, kurioje yra 1 lizdinė plokštelė su 21 tablete, ir 1 pakuotė, kurioje yra 2 lizdinės plokštelės po 21 tabletę)

Gydymo tęsimo pakuotė: sudėtinė pakuotė, kurioje yra 252 plėvele dengtos tabletės (3 pakuotės, kurių kiekvienoje yra po 4 lizdines plokšteles su 21 tablete)

*801 mg plėvele dengtos tabletės*

4 lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra po 21 plėvele dengtą tabletę (iš viso 84 tabletės)

Gydymo tęsimo pakuotė: sudėtinė pakuotė, kurioje yra 252 plėvele dengtos tabletės (3 pakuotės, kurių kiekvienoje yra po 4 lizdines plokšteles su 21 tablete)

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**7. REGISTRUOTOJAS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO data**

Registravimo data 2011 m. vasario 28 d.

Paskutinio perregistravimo data 2015 m. rugsėjo 8 d.

**10. teksto peržiūros data**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

**II PRIEDAS**

**A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Whylen
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

**• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

**• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

**•** pareikalavus Europos vaistų agentūrai;

**•** kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**• Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas turi užtikrinti, kad prieš pateikiant vaistą rinkai, visi gydytojai, kurie turėtų skirti Esbriet savo pacientams, gautų gydytojų informacijos paketą, kuriame būtų:

**•** preparato informaciniai dokumentai (preparato charakteristikų santrauka);

**•** informacija gydytojui (saugumo kontrolinių klausimų sąrašai);

**•** informacija pacientui (paciento pakuotės lapelis).

Esbriet saugumo klausimų kontroliniame sąraše turėtų būti ši pagrindinė su kepenų veikla, vaistinio preparato sukelta kepenų pažaida ir jautrumu šviesai susijusi informacija:

*Kepenų veikla, vaistinio preparato sukelta kepenų pažaida*

**•** Esbriet negalima vartoti pacientams, kuriems nustatyta sunkių kepenų veiklos sutrikimų arba paskutinės stadijos kepenų liga.

**•** Gydant Esbriet gali padidėti transaminazių koncentracija kraujo serume.

**•** Prieš pradedant gydymą Esbriet, o vėliau nuolat reikia stebėti kepenų veiklos tyrimų rezultatus.

**•** Reikia atidžiai stebėti pacientus, kuriems padidėja kepenų fermentų aktyvumas, atitinkamai koreguojant preparato dozę arba nutraukiant gydymą šiuo preparatu.

**•** Reikianedelsiant įvertinti klinikinę būklę ir ištirti kepenų veiklos rodmenis tiems pacientams, kuriems pasireiškia kepenų pažaidos požymių arba simptomų.

*Jautrumas šviesai*

**•** Pacientai turėtų žinoti, kad Esbriet siejamas su įsijautrinimo šviesai reakcijomis ir kad reikia imtis profilaktinių priemonių šioms reakcijoms išvengti.

**•** Pacientams rekomenduojama vengti tiesioginės saulės šviesos (įskaitant ultravioletinių spindulių lempų šviesą) arba stengtis kuo mažiau būti joje.

**•** Pacientams reikia nurodyti kasdien naudoti apsaugos nuo saulės preparatą, dėvėti drabužius, kurie apsaugotų nuo saulės poveikio, ir vengti kitų vaistinių preparatų, kurie sukelia jautrumą šviesai.

Informacijoje gydytojams reikia paraginti vaistus skiriančius gydytojus pranešti apie sunkias nepageidaujamas reakcijas ir ypač svarbias kliniškai reikšmingas nepageidaujamas reakcijas, įskaitant

**•** įsijautrinimo šviesai reakcijas ir odos išbėrimą;

**•** kepenų veiklos tyrimų rezultatų nukrypimus nuo normos;

**•** vaistinio preparato sukelta kepenų pažaida;

**•** kitas kliniškai reikšmingas nepageidaujamas reakcijas (vaistą paskyrusio gydytojo sprendimu).

**III PRIEDAS**

**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

A. ŽENKLINIMAS

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**DĖŽUTĖ – 250 ML BUTELIUKAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 267 mg kietosios kapsulės

pirfenidonas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kapsulėje yra 267 mg pirfenidono.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė

270 kapsulių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO (jei reikia)**

**11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/11/667/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

Receptinis vaistas

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Esbriet

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**DĖŽUTĖ – 2 SAVAIČIŲ GYDYMO PRADŽIOS PAKUOTĖ (7 X 3 KAPSULIŲ IR 7 X 6 KAPSULIŲ KONFIGŪRACIJA)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 267 mg kietosios kapsulės

pirfenidonas

**2. VEIKLIOJI (IOS) MEDŽIAGA (OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (IAI)**

Kiekvienoje kapsulėje yra 267 mg pirfenidono.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė

Gydymo pradžios pakuotė

2 savaičių gydymo pradžios pakuotė (63 kapsulės):

1-a savaitė – 21 kapsulė (7 lizdinės plokštelės po 3 kapsules)

2-a savaitė – 42 kapsulės (7 lizdinės plokštelės po 6 kapsules)

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 ºC temperatūroje

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO (jei reikia)**

**11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/11/667/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

Receptinis vaistas

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Esbriet

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**DĖŽUTĖ – 4 SAVAIČIŲ TRUKMĖS PALAIKOMOJO GYDYMO PAKUOTĖ, KURIOJE YRA 252 KAPSULĖS (14 X 18 KAPSULIŲ KONFIGŪRACIJOS)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 267 mg kietosios kapsulės

pirfenidonas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kapsulėje yra 267 mg pirfenidono.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė

4 savaičių gydymo palaikymo pakuotė, kurioje yra 252 kapsulės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO (jei reikia)**

**11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/11/667/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

Receptinis vaistas

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Esbriet

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**ETIKETĖ – 250 ML BUTELIUKAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 267 mg kietosios kapsulės

pirfenidonas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kapsulėje yra 267 mg pirfenidono.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė

270 kapsulių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO (jei reikia)**

|  |
| --- |
| **11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas** |

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/11/667/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

Receptinis vaistas

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ – 2 SAVAIČIŲ GYDYMO PRADŽIOS PAKUOTĖ (7 X 3 KAPSULIŲ IR 7 X 6 KAPSULIŲ KONFIGŪRACIJOS)**

|  |
| --- |
| **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS** |

Esbriet 267 mg kietosios kapsulės

pirfenidonas

|  |
| --- |
| **2. REGISTRUOTOJO pavadinimas** |

Roche Registration GmbH

|  |
| --- |
| **3. tinkamumo laikas** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. serijos numeris** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. KITA** |

1-a savaitė, 2-a savaitė



|  |
| --- |
| **MINIMALI informacija ant LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ** **LIZDINĖ PLOKŠTELĖ – 4 SAVAIČIŲ TRUKMĖS GYDYMO PAKUOTĖ, KURIOJE YRA 252 KAPSULĖS** |

|  |
| --- |
| **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS** |

Esbriet 267 mg kietosios kapsulės

pirfenidonas

|  |
| --- |
| **2. REGISTRUOTOJO pavadinimas** |

Roche Registration GmbH

|  |
| --- |
| **3. tinkamumo laikas** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. serijos numeris** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. KITA** |

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**DĖŽUTĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės

pirfenidonas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

90 tablečių

180 tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS laikymo sąlygos**

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO (jei reikia)**

**11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/11/667/007 90 tablečių

EU/1/11/667/008 180 tablečių (2 x 90)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

esbriet 267 mg tabletės

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**DĖŽUTĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 534 mg plėvele dengtos tabletės

pirfenidonas

**2. VEIKLIOJI (IOS) MEDŽIAGA (OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 534 mg pirfenidono.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

21 tabletė

90 tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO (jei reikia)**

**11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/11/667/009 21 tabletė

EU/1/11/667/010 90 tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

esbriet 534 mg tabletės

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**DĖŽUTĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 801 mg plėvele dengtos tabletės

pirfenidonas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 801 mg pirfenidono.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

90 tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS laikymo sąlygos**

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO (jei reikia)**

**11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/11/667/011 90 tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

esbriet 801 mg tabletės

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**DĖŽUTĖ Plėvele dengtos tabletės lizdinėse plokštelėse**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės

pirfenidonas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

1 lizdinė plokštelė, kurioje yra 21 plėvele dengta tabletė (iš viso 21 tabletė)

2 lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra po 21 plėvele dengtą tabletę (iš viso 42 tabletės)

4 lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra po 21 plėvele dengtą tabletę (iš viso 84 tabletės)

8 lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra po 21 plėvele dengtą tabletę (iš viso 168 tabletės)

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS laikymo sąlygos**

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO (jei reikia)**

**11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/11/667/012 21 tabletė

EU/1/11/667/013 42 tabletės (2 x 21)

EU/1/11/667/014 84 tabletės (4 x 21)

EU/1/11/667/015 168 tabletės (8 x 21)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

esbriet 267 mg tabletės

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**DĖŽUTĖ Plėvele dengtos tabletės lizdinėse plokštelėse Sudėtinė pakuotė su 63 tabletėmis – (ĮSKAITANT MĖLYNĄJĮ RĖMELĮ)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės

pirfenidonas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

Sudėtinė pakuotė: 63 plėvele dengtos tabletės (1 pakuotė, kurioje yra 1 lizdinė plokštelė su 21 tablete, ir 1 pakuotė, kurioje yra 2 lizdinės plokštelės po 21 tabletę)

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS laikymo sąlygos**

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO (jei reikia)**

**11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/11/667/016 63 tabletės (21 + 42)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

esbriet 267 mg tabletės

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**DĖŽUTĖ Plėvele dengtos tabletės lizdinėse plokštelėse Sudėtinė pakuotė su 252 tabletėmis – (ĮSKAITANT MĖLYNĄJĮ RĖMELĮ)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės

pirfenidonas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 252 plėvele dengtos tabletės (3 pakuotės, kurių kiekvienoje yra po 4 lizdines plokšteles su 21 tablete)

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS laikymo sąlygos**

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO (jei reikia)**

**11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/11/667/017 252 tabletės (3 x 84)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

esbriet 267 mg tabletės

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**DĖŽUTĖ Plėvele dengtos tabletės lizdinėse plokštelėse**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 801 mg plėvele dengtos tabletės

pirfenidonas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 801 mg pirfenidono.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

4 lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra po 21 plėvele dengtą tabletę (iš viso 84 tabletės)

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS laikymo sąlygos**

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO (jei reikia)**

**11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/11/667/018 84 tabletės (4 x 21)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

esbriet 801 mg tabletės

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**DĖŽUTĖ Plėvele dengtos tabletės lizdinėse plokštelėse Sudėtinė pakuotė su 252 tabletėmis – (ĮSKAITANT MĖLYNĄJĮ RĖMELĮ)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 801 mg plėvele dengtos tabletės

pirfenidonas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 801 mg pirfenidono.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

Sudėtinė pakuotė, kurioje yra 252 plėvele dengtos tabletės (3 pakuotės, kurių kiekvienoje yra po 4 lizdines plokšteles su 21 tablete)

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS laikymo sąlygos**

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO (jei reikia)**

**11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/11/667/019 252 tabletės (3 x 84)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

esbriet 801 mg tabletės

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**ETIKETĖ – SUDĖTINĖS PAKUOTĖS TARPINĖ DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO RĖMELIO)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės

pirfenidonas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

21 plėvele dengta tabletė. Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai neparduodama

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS laikymo sąlygos**

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO (jei reikia)**

**11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/11/667/016 63 tabletės (21 + 42)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

esbriet 267 mg tabletės

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**ETIKETĖ – SUDĖTINĖS PAKUOTĖS TARPINĖ DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO RĖMELIO)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės

pirfenidonas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

42 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai neparduodama

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS laikymo sąlygos**

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO (jei reikia)**

**11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/11/667/016 63 tabletės (21 + 42)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

esbriet 267 mg tabletės

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**ETIKETĖ – SUDĖTINĖS PAKUOTĖS TARPINĖ DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO RĖMELIO)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės

pirfenidonas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

84 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai neparduodama

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS laikymo sąlygos**

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO (jei reikia)**

**11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/11/667/017 252 tabletės (3 x 84)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

esbriet 267 mg tabletės

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**ETIKETĖ – SUDĖTINĖS PAKUOTĖS TARPINĖ DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO RĖMELIO)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 801 mg plėvele dengtos tabletės

pirfenidonas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 801 mg pirfenidono.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

84 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai neparduodama

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS laikymo sąlygos**

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO (jei reikia)**

**11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/11/667/019 252 tabletės (3 x 84)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

esbriet 801 mg tabletės

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN

NN

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**ETIKETĖ – 200 ML BUTELIUKAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės

pirfenidonas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

90 tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS laikymo sąlygos**

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO (jei reikia)**

|  |
| --- |
| **11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas** |

Roche Registration GmbH

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/11/667/007

EU/1/11/667/008

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**ETIKETĖ – 70 ML BUTELIUKAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 534 mg plėvele dengtos tabletės

pirfenidonas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 534 mg pirfenidono.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

21 tabletė

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS laikymo sąlygos**

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO (jei reikia)**

|  |
| --- |
| **11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas** |

Roche Registration GmbH

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/11/667/009

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**ETIKETĖ – 200 ML BUTELIUKAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 534 mg plėvele dengtos tabletės

pirfenidonas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 534 mg pirfenidono.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

90 tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS laikymo sąlygos**

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO (jei reikia)**

|  |
| --- |
| **11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas** |

Roche Registration GmbH

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/11/667/010

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**ETIKETĖ – 200 ML BUTELIUKAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 801 mg plėvele dengtos tabletės

pirfenidonas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 801 mg pirfenidono.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

90 tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS laikymo sąlygos**

**10. specialios atsargumo priemonės DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ** **TVARKYMO (jei reikia)**

|  |
| --- |
| **11. REGISTRUOTOJO pavadinimas ir adresas** |

Roche Registration GmbH

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO numeris (-IAI)**

EU/1/11/667/011

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) tvarka**

**15. vartojimo instrukcijA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

|  |
| --- |
| **MINIMALI informacija ant LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ** **LIZDINĖS PLOKŠTELĖS** |

|  |
| --- |
| **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS** |

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės

pirfenidonas

|  |
| --- |
| **2. REGISTRUOTOJO pavadinimas** |

Roche Registration GmbH

|  |
| --- |
| **3. tinkamumo laikas** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. serijos numeris** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. KITA** |

|  |
| --- |
| **MINIMALI informacija ant LIZDINIŲ PLOKŠTELĖS** **LIZDINĖS PLOKŠTELĖS** |

|  |
| --- |
| **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS** |

Esbriet 801 mg plėvele dengtos tabletės

pirfenidonas

|  |
| --- |
| **2. REGISTRUOTOJO pavadinimas** |

Roche Registration GmbH

|  |
| --- |
| **3. tinkamumo laikas** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. serijos numeris** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. KITA** |

P A T K Pn Š S

B. PAKUOTĖS LAPELIS

**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**Esbriet 267 mg kietosios kapsulės**

pirfenidonas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums**

**svarbi informacija.**

**•** Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.

**•** Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

**•** Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).

**•** Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Esbriet ir kam jis vartojamas

2. Kas žinotina prieš vartojant Esbriet

3. Kaip vartoti Esbriet

4. Galimas šalutinis poveikis

5. Kaip laikyti Esbriet

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**1.** **Kas yra Esbriet ir kam jis vartojamas**

Esbriet, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos pirfenidono, gydomi idiopatine plaučių fibroze (IPF) sergantys suaugusieji.

IPF yra liga, kuria sergant plaučių audiniai pabrinksta ir ilgainiui surandėja, todėl pacientams pasidaro sunku giliai kvėpuoti. Dėl šios priežasties plaučiai negali tinkamai funkcionuoti. Esbriet mažina plaučių surandėjimą ir pabrinkimą ir padeda lengviau kvėpuoti.

**2. Kas žinotina prieš vartojant Esbriet**

**Esbriet vartoti draudžiama**

**•** jeigu yra alergija pirfenidonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

**•** jeigu Jums anksčiau buvo pasireiškusi angioedema vartojant pirfenidoną, įskaitant tokius simptomus kaip veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas, kurie gali būti susiję su kvėpavimo sunkumu arba gargimu;

**•** jeigu vartojate vaistą fluvoksaminą (juo gydomi depresija ir obsesiniu kompulsiniu sutrikimu [OKS] sergantys pacientai);

**•** jeigu nustatyta sunki arba paskutinės stadijos kepenų liga;

**•** jeigu nustatyta sunki arba paskutinės stadijos inkstų liga, dėl kurios reikia taikyti dializę.

Jeigu bent vienas iš pirmiau nurodytų teiginių jums tinka, Esbriet vartoti negalite. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Esbriet.

**•** Vartojant Esbriet, gali padidėti jautrumas saulės šviesai (pasireikšti įsijautrinimo šviesai reakcija). Vartodami Esbriet, venkite saulės (taip pat ultravioletinių spindulių lempų). Kasdien naudokite apsaugos nuo saulės preparatus ir dėvėkite rankas, kojas ir galvą dengiančius drabužius, kad sumažintumėte saulės šviesos poveikį (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

**•** Nevartokite kitų vaistų, pvz., tetraciklinų grupės antibiotikų (kaip antai doksiciklino), dėl kurių jautrumas saulės šviesai gali dar labiau padidėti.

**•** Turite pasakyti savo gydytojui, jeigu Jus kamuoja inkstų problemos.

**•** Jeigu turite lengvų ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų, pasakykite apie tai savo gydytojui.

**•** Prieš pradedant gydymą Esbriet ir gydymo šiuo preparatu laikotarpiu reikia mesti rūkyti. Cigarečių rūkymas gali sumažinti Esbriet poveikį.

**•** Esbriet gali sukelti svaigulį ir nuovargį. Būkite atsargus, jei turite imtis veiklos, kuriai būtinas budrumas ir koordinacija.

**•** Esbriet gali sukelti svorio mažėjimą. Gydytojas stebės jūsų svorį, kol vartosite šį vaistą.

**•** Buvo gauta su Esbriet vartojimu susijusių pranešimų apie Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson)* sindromo, toksinės epidermio nekrolizės ir reakcijos į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS sindromo) atvejus. Jeigu pastebėtumėte kokių nors su šiomis sunkiomis odos reakcijomis susijusių simptomų, nurodytų 4 skyriuje, nutraukite Esbriet vartojimą ir nedelsdami kreikitės medicininės pagalbos.

Esbriet gali sukelti sunkių kepenų sutrikimų ir buvo keli mirtini atvejai. Prieš pradedant gydymą Esbriet, pirmus šešis gydymo mėnesius kas mėnesį, o vėliau – kas tris mėnesius, kol vartosite šį vaistą, jums reikės atlikti kraujo tyrimą, siekiant įsitikinti, kad jūsų kepenų veikla nesutrikusi. Svarbu, kad šie nuolatiniai kraujo tyrimai jums būtų atliekami tol, kol vartosite Esbriet.

**Vaikams ir paaugliams**

Esbriet negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

**Kiti vaistai ir Esbriet**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Tai itin svarbu, jeigu vartojate toliau nurodytus vaistus, kadangi jie gali pakeisti Esbriet poveikį.

Vaistai, kurie gali sustiprinti Esbriet sukeliamą šalutinį poveikį:

**•** enoksacinas (antibiotikas),

**•** ciprofloksacinas (antibiotikas),

**•** amjodaronas (juo gydomos kai kurios širdies ligos),

**•** propafenonas (juo gydomos kai kurios širdies ligos) ,

**•** fluvoksaminas (vartojamas depresijai ir obsesiniam kompulsiniam sutrikimui (OKS) gydyti).

Vaistai, kurie gali slopinti Esbriet veikimą:

**•** omeprazolas (juo gydomos tokios ligos kaip virškinimo sutrikimas, gastroezofaginio refliukso liga),

**•** rifampicinas (antibiotikas).

**Esbriet vartojimas su maistu ir gėrimais**

Vartodami šį vaistą, negerkite greipfrutų sulčių. Dėl greipfrutų Esbriet gali neveikti tinkamai.

**Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Laikantis atsargumo priemonių, rekomenduojama vengti vartoti Esbriet, jeigu esate nėščia, planuojate pastoti arba manote, kad galbūt esate nėščia, kadangi galimas pavojus negimusiam kūdikiui nėra žinomas.

Jeigu žindote kūdikį arba planuojate tai daryti, prieš vartodama Esbriet pasikalbėkite su savo gydytoju arba vaistininku. Kadangi nėra žinoma, ar Esbriet išskiriamas su motinos pienu, gydytojas su jumis aptars šio vaisto keliamą riziką ir teikiamą naudą žindymo laikotarpiu, jeigu nuspręsite žindyti kūdikį.

**Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Jeigu pavartojus Esbriet pasireiškia svaigulys arba nuovargis, vairuoti ir valdyti mechanizmus negalima.

**Esbriet sudėtyje yra natrio**

Esbriet kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y., jis beveik neturi reikšmės.

**3. Kaip vartoti Esbriet**

Gydymą Esbriet turėtų paskirti ir prižiūrėti gydytojas specialistas, turintis IPF diagnozavimo bei gydymo patirties.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jums paprastai bus skiriama vis didesnė vaisto dozė:

**•** pirmąsias 7 dienas su maistu turėsite vartoti po 1 kapsulę 3 kartus per parą (iš viso 801 mg per parą);

**•** nuo 8-os iki 14-os dienos su maistu turėsite vartoti po 2 kapsules 3 kartus per parą (iš viso 1 602 mg per parą);

**•** nuo 15-os dienos (palaikomajam gydymui) su maistu turėsite vartoti po 3 kapsules 3 kartus per parą (iš viso 2 403 mg per parą).

Rekomenduojama palaikomoji Esbriet paros dozė yra po 3 kapsules tris kartus per parą valgio metu, t. y., iš viso 2 403 mg dozė per parą.

Nurykite kapsules jų nekramtydami, užsigerdami vandeniu, valgio metu arba pavalgius, kad sumažėtų šalutinio poveikio, kaip antai pykinimo ir galvos svaigimo, rizika. Jeigu simptomai neišnyksta, kreipkitės į gydytoją.

Dozės mažinimas dėl šalutinio poveikio

Jeigu jums pasireiškia šalutinis poveikis, pvz., skrandžio veiklos sutrikimai, odos reakcijos į saulės arba ultravioletinių spindulių lempų šviesą arba reikšmingi kepenų fermentų aktyvumo pokyčiai, gydytojas gali sumažinti jums paskirtą vaisto dozę.

**Ką daryti pavartojus per didelę Esbriet dozę?**

Jeigu išgėrėte per daug preparato kapsulių, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, vaistininką arba artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių ir pasiimkite šiuos vaistus su savimi.

**Pamiršus pavartoti Esbriet**

Pamiršę pavartoti vaisto, prisiminę kuo skubiau jo išgerkite. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kiekvieną jums skirtą vaisto dozę vartokite ne dažniau kaip kas 3 valandas. Nevartokite daugiau kapsulių per parą negu jums paskirta paros dozė.

**Nustojus vartoti Esbriet**

Tam tikrose situacijose jūsų gydytojas gali rekomenduoti nutraukti gydymą Esbriet. Jeigu dėl kokių nors priežasčių turėsite nutraukti gydymą Esbriet daugiau kaip 14 dienų iš eilės, gydytojas pradės jūsų gydymą iš naujo nuo 1 kapsulės, vartojamos 3 kartus per parą, laipsniškai didindamas dozę iki 3 kapsulių, vartojamų 3 kartus per parą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

**4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nebevartokite Esbriet ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu jums pasireikštų bent vienas iš šių simptomų ar požymių:

● veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas, niežėjimas, dilgėlinė, kvėpavimo sunkumai, švokštimas ar alpulys; tai yra angioedemos, sunkios alerginės reakcijos arba anafilaksijos požymiai;

● pageltusios akys ar oda arba patamsėjęs šlapimas, kartu gali pasireikšti odos niežėjimas, skausmas viršutinėje dešinėje pilvo srityje, apetito nebuvimas, greičiau nei įprastai atsirandantis kraujavimas ar kraujosruvų susidarymas arba nuovargio pojūtis. Tai gali būti pakitusios kepenų veiklos požymiai ir gali rodyti kepenų pažaidą, kuri yra nedažnas Esbriet sukeliamas šalutinis poveikis;

● rausvos, virš odos nepakilusios ar apvalios dėmės juosmens srityje, dažnai su centre susidarančiomis pūslėmis, odos lupimasis, opos burnos ertmėje, gerklėje, nosyje, lytinių organų ir akių srityje. Prieš atsirandant šiems sunkiems odos išbėrimams gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai (Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson)* sindromas arba toksinė epidermio nekrolizė);

● išplitęs išbėrimas, pakilusi kūno temperatūra ir padidėję limfmazgiai (DRESS sindromas arba padidėjusio jautrumo vaistui sindromas).

**Kitas galimas šalutinis poveikis**

Jeigu jums pasireikštų bet koks šalutinis poveikis, kreipkitės į gydytoją.

**Labai dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

**•** gerklės arba kvėpavimo takų infekcijos ir (arba) sinusitas;

**•** pykinimas;

**•** su skrandžiu susijusios problemos, kaip antai skrandžio rūgšties refliuksas, vėmimas ir vidurių užkietėjimas;

**•** viduriavimas;

**•** sutrikęs virškinimas arba skrandžio veiklos sutrikimas;

**•** kūno svorio mažėjimas;

**•** sumažėjęs apetitas;

**•** miego sutrikimai;

**•** nuovargis;

**•** svaigulys;

**•** galvos skausmas;

**•** dusulys;

**•** kosulys;

**•** skausmingi sąnariai (sąnarių skausmas).

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

**•** šlapimo pūslės infekcijos;

**•** mieguistumas;

**•** skonio pojūčio pokyčiai;

**•** karščio pylimas;

**•** su skrandžiu susijusios problemos, kaip antai išpūstas pilvas, pilvo skausmas ir nemalonus jausmas pilve, rėmuo ir dujų kaupimasis;

**•** atlikus kraujo tyrimus, gali būti nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas;

**•** odos reakcijos pabuvus saulėje arba panaudojus ultravioletinių spindulių lempas;

**•** su oda susijusios problemos, pvz., odos niežulys, paraudusi oda arba raudonis, odos išsausėjimas, odos išbėrimas;

**•** raumenų skausmas;

**•** nuovargio jausmas arba energijos stoka;

**•** krūtinės skausmas;

**•** nudegimas nuo saulės.

**Nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

**•** sumažėjęs natrio kiekis kraujyje. Dėl to gali pasireikšti galvos skausmas, galvos svaigimas, sumišimas, silpnumas, raumenų mėšlungis arba pykinimas ir vėmimas;

**•** kraujo tyrimai gali rodyti baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimą.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

**5. Kaip laikyti Esbriet**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko etiketės, lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šį vaistą reikia laikyti ne aukštesnėje kaip 30 º C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

**6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

**Esbriet sudėtis**

Veiklioji medžiaga yra pirfenidonas. Kiekvienoje kapsulėje yra 267 mg pirfenidono.

Pagalbinės medžiagos yra:

**•** Kapsulės užpildas: mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska (žr. skyriuje „Esbriet sudėtyje yra natrio“), povidonas, magnio stearatas.

**•** Kapsulės apvalkalas: želatina, titano dioksidas (E171).

**•** Rudas užrašo ant kapsulės rašalas: šelakas, juodasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis, amonio hidroksidas.

**Esbriet išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Esbriet kietąją kapsulę (kapsulę) sudaro matinės baltos arba beveik baltos spalvos korpusas ir matinės baltos arba beveik baltos spalvos dangtelis su rudos spalvos užrašu „PFD 267 mg“. Kapsulėse yra baltos arba gelsvos spalvos miltelių.

Jums paskirtas vaistas tiekiamas 2 savaičių gydymo pradžios pakuotėje, 4 savaičių trukmės gydymo pakuotėje arba buteliuke.

2 savaičių gydymo pradžios pakuotėje yra 63 kapsulės. Yra 7 lizdinės plokštelės po 3 kapsules kiekvienoje plokštelėje (po 1 kapsulę lizde pirmą vartojimo savaitę) ir 7 lizdinės plokštelės po 6 kapsules kiekvienoje plokštelėje (po 2 kapsules lizde antrą vartojimo savaitę).

4 savaičių gydymo trukmės pakuotėje yra 252 kapsulės. Yra 14 lizdinių plokštelių po 18 kapsulių kiekvienoje (po 3 kapsules lizde) (1- os lizdinės plokštelės užtenka 2 parų normai).

Lizdinės plokštelės 2 savaičių gydymo pradžios pakuotėje ir 4 savaičių palaikomojo gydymo pakuotėje pažymėtos šiais simboliais, primenančiais vartoti vaistą tris kartus per parą:

 (saulėtekis – rytinė dozė) (saulė – dienos dozė) ir (mėnulis – vakarinė dozė).

Buteliuke yra 270 kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**Gamintojas**

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Whylen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien****Luxembourg/Luxemburg**N.V. Roche S.A. België/Belgique/Belgien Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11 | **Lietuva** UAB “Roche Lietuva” Tel: +370 5 2546799  |
| **България** Рош България ЕООД Тел: +359 2 474 5444 |  |
| **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  | **Nederland**Roche Nederland B.V. Tel: +31 (0) 348 438050 |
| **Eesti**Roche Eesti OÜ Tel: + 372 - 6 177 380  | **Norge**Roche Norge AS Tlf: +47 - 22 78 90 00  |
| **Ελλάδα, Kύπρος** Roche (Hellas) A.E. ΕλλάδαΤηλ: +30 210 61 66 100  | **Österreich**Roche Austria GmbH Tel: +43 (0) 1 27739  |
| **España**Roche Farma S.A. Tel: +34 - 91 324 81 00 | **Polska**Roche Polska Sp.z o.o. Tel: +48 - 22 345 18 88  |
| **France**Roche Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00 | **Portugal**Roche Farmacêutica Química, Lda Tel: +351 - 21 425 70 00  |
| **Hrvatska**Roche d.o.o. Tel: +385 1 4722 333  | **România** Roche România S.R.L. Tel: +40 21 206 47 01  |
| **Ireland, Malta**Roche Products (Ireland) Ltd. Ireland/L-Irlanda Tel: +353 (0) 1 469 0700  | **Slovenija**Roche farmacevtska družba d.o.o. Tel: +386 - 1 360 26 00 |
| **Ísland**Roche Pharmaceuticals A/Sc/o Icepharma hf Sími: +354 540 8000  | **Slovenská republika**Roche Slovensko, s.r.o. Tel: +421 - 2 52638201  |
| **Italia**Roche S.p.A. Tel: +39 - 039 2471  | **Suomi/Finland**Roche Oy Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500  |
|   | **Sverige**Roche AB Tel: +46 (0) 8 726 1200  |
| **Latvija**Roche Latvija SIA Tel: +371 - 6 7039831  |  |

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

**Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės**

**Esbriet 534 mg plėvele dengtos tabletės**

**Esbriet 801 mg plėvele dengtos tabletės**

pirfenidonas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums**

**svarbi informacija.**

**•** Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.

**•** Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

**•** Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).

**•** Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Esbriet ir kam jis vartojamas

2. Kas žinotina prieš vartojant Esbriet

3. Kaip vartoti Esbriet

4. Galimas šalutinis poveikis

5. Kaip laikyti Esbriet

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

**1.** **Kas yra Esbriet ir kam jis vartojamas**

Esbriet, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos pirfenidono, gydomi idiopatine plaučių fibroze (IPF) sergantys suaugusieji.

IPF yra liga, kuria sergant plaučių audiniai pabrinksta ir ilgainiui surandėja, todėl pacientams pasidaro sunku giliai kvėpuoti. Dėl šios priežasties plaučiai negali tinkamai funkcionuoti. Esbriet mažina plaučių surandėjimą ir pabrinkimą ir padeda lengviau kvėpuoti.

**2. Kas žinotina prieš vartojant Esbriet**

**Esbriet vartoti draudžiama**

**•** jeigu yra alergija pirfenidonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

**•** jeigu Jums anksčiau buvo pasireiškusi angioedema vartojant pirfenidoną, įskaitant tokius simptomus kaip veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas, kurie gali būti susiję su kvėpavimo sunkumu arba gargimu;

**•** jeigu vartojate vaistą fluvoksaminą (juo gydomi depresija ir obsesiniu kompulsiniu sutrikimu [OKS] sergantys pacientai);

**•** jeigu nustatyta sunki arba paskutinės stadijos kepenų liga;

**•** jeigu nustatyta sunki arba paskutinės stadijos inkstų liga, dėl kurios reikia taikyti dializę.

Jeigu bent vienas iš pirmiau nurodytų teiginių jums tinka, Esbriet vartoti negalite. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Esbriet.

● Vartojant Esbriet, gali padidėti jautrumas saulės šviesai (pasireikšti įsijautrinimo šviesai reakcija). Vartodami Esbriet, venkite saulės (taip pat ultravioletinių spindulių lempų). Kasdien naudokite apsaugos nuo saulės preparatus ir dėvėkite rankas, kojas ir galvą dengiančius drabužius, kad sumažintumėte saulės šviesos poveikį (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

● Nevartokite kitų vaistų, pvz., tetraciklinų grupės antibiotikų (kaip antai doksiciklino), dėl kurių jautrumas saulės šviesai gali dar labiau padidėti.

● Turite pasakyti savo gydytojui, jeigu Jus kamuoja inkstų problemos.

● Jeigu turite lengvų ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų, pasakykite apie tai savo gydytojui.

● Prieš pradedant gydymą Esbriet ir gydymo šiuo preparatu laikotarpiu reikia mesti rūkyti. Cigarečių rūkymas gali sumažinti Esbriet poveikį.

● Esbriet gali sukelti svaigulį ir nuovargį. Būkite atsargus, jei turite imtis veiklos, kuriai būtinas budrumas ir koordinacija.

● Esbriet gali sukelti svorio mažėjimą. Gydytojas stebės jūsų svorį, kol vartosite šį vaistą.

● Buvo gauta su Esbriet vartojimu susijusių pranešimų apie Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson)* sindromo, toksinės epidermio nekrolizės ir reakcijos į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS sindromo) atvejus. Jeigu pastebėtumėte kokių nors su šiomis sunkiomis odos reakcijomis susijusių simptomų, nurodytų 4 skyriuje, nutraukite Esbriet vartojimą ir nedelsdami kreikitės medicininės pagalbos.

Esbriet gali sukelti sunkių kepenų sutrikimų ir buvo keli mirtini atvejai. Prieš pradedant gydymą Esbriet, pirmus šešis gydymo mėnesius kas mėnesį, o vėliau – kas tris mėnesius, kol vartosite šį vaistą, jums reikės atlikti kraujo tyrimą, siekiant įsitikinti, kad jūsų kepenų veikla nesutrikusi. Svarbu, kad šie nuolatiniai kraujo tyrimai jums būtų atliekami tol, kol vartosite Esbriet.

**Vaikams ir paaugliams**

Esbriet negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

**Kiti vaistai ir Esbriet**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Tai itin svarbu, jeigu vartojate toliau nurodytus vaistus, kadangi jie gali pakeisti Esbriet poveikį.

Vaistai, kurie gali sustiprinti Esbriet sukeliamą šalutinį poveikį:

**•** enoksacinas (antibiotikas),

**•** ciprofloksacinas (antibiotikas),

**•** amjodaronas (juo gydomos kai kurios širdies ligos),

**•** propafenonas (juo gydomos kai kurios širdies ligos),

**•** fluvoksaminas (vartojamas depresijai ir obsesiniam kompulsiniam sutrikimui (OKS) gydyti).

Vaistai, kurie gali slopinti Esbriet veikimą:

**•** omeprazolas (juo gydomos tokios ligos kaip virškinimo sutrikimas, gastroezofaginio refliukso liga),

**•** rifampicinas (antibiotikas).

**Esbriet vartojimas su maistu ir gėrimais**

Vartodami šį vaistą, negerkite greipfrutų sulčių. Dėl greipfrutų Esbriet gali neveikti tinkamai.

**Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Laikantis atsargumo priemonių, rekomenduojama vengti vartoti Esbriet, jeigu esate nėščia, planuojate pastoti arba manote, kad galbūt esate nėščia, kadangi galimas pavojus negimusiam kūdikiui nėra žinomas.

Jeigu žindote kūdikį arba planuojate tai daryti, prieš vartodama Esbriet pasikalbėkite su savo gydytoju arba vaistininku. Kadangi nėra žinoma, ar Esbriet išskiriamas su motinos pienu, gydytojas su jumis aptars šio vaisto keliamą riziką ir teikiamą naudą žindymo laikotarpiu, jeigu nuspręsite žindyti kūdikį.

**Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Jeigu pavartojus Esbriet pasireiškia svaigulys arba nuovargis, vairuoti ir valdyti mechanizmus negalima.

**Esbriet sudėtyje yra natrio**

Esbriet kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y., jis beveik neturi reikšmės.

**3. Kaip vartoti Esbriet**

Gydymą Esbriet turėtų paskirti ir prižiūrėti gydytojas specialistas, turintis IPF diagnozavimo bei gydymo patirties.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jums paprastai bus skiriama vis didesnė vaisto dozė:

**•** pirmąsias 7 dienas su maistu turėsite vartoti po 267 mg dozę (po 1 geltoną tabletę) 3 kartus per parą (iš viso 801 mg per parą);

**•** nuo 8-os iki 14-os dienos su maistu turėsite vartoti po 534 mg dozę (po 2 geltonas tabletes arba po 1 oranžinę tabletę) 3 kartus per parą (iš viso 1 602 mg per parą);

**•** nuo 15-os dienos (palaikomajam gydymui) su maistu turėsite vartoti po 801 mg dozę (po 3 geltonas tabletes arba po 1 rudą tabletę) 3 kartus per parą (iš viso 2 403 mg per parą).

Rekomenduojama palaikomoji Esbriet paros dozė yra po 801 mg (po 3 geltonas tabletes arba po 1 rudą tabletę) tris kartus per parą valgio metu, t. y., iš viso 2 403 mg dozė per parą.

Nurykite tabletes jų nekramtydami, užsigerdami vandeniu, valgio metu arba pavalgius, kad sumažėtų šalutinio poveikio, kaip antai pykinimo ir galvos svaigimo, rizika. Jeigu simptomai neišnyksta, kreipkitės į gydytoją.

Dozės mažinimas dėl šalutinio poveikio

Jeigu jums pasireiškia šalutinis poveikis, pvz., skrandžio veiklos sutrikimai, odos reakcijos į saulės arba ultravioletinių spindulių lempų šviesą arba reikšmingi kepenų fermentų aktyvumo pokyčiai, gydytojas gali sumažinti jums paskirtą vaisto dozę.

**Ką daryti pavartojus per didelę Esbriet dozę?**

Jeigu išgėrėte per daug preparato tablečių, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, vaistininką arba artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių ir pasiimkite šiuos vaistus su savimi.

**Pamiršus pavartoti Esbriet**

Pamiršę pavartoti vaisto, prisiminę kuo skubiau jo išgerkite. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kiekvieną jums skirtą vaisto dozę vartokite ne dažniau kaip kas 3 valandas. Nevartokite daugiau tablečių per parą negu jums paskirta paros dozė.

**Nustojus vartoti Esbriet**

Tam tikrose situacijose jūsų gydytojas gali rekomenduoti nutraukti gydymą Esbriet. Jeigu dėl kokių nors priežasčių turėsite nutraukti gydymą Esbriet daugiau kaip 14 dienų iš eilės, gydytojas pradės jūsų gydymą iš naujo nuo 267 mg dozės, vartojamos 3 kartus per parą, laipsniškai didindamas dozę iki po 801 mg 3 kartus per parą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

**4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nebevartokite Esbriet ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu jums pasireikštų bent vienas iš šių simptomų ar požymių:

● veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas, niežėjimas, dilgėlinė, kvėpavimo sunkumai, švokštimas ar alpulys; tai yra angioedemos, sunkios alerginės reakcijos arba anafilaksijos požymiai;

● pageltusios akys ar oda arba patamsėjęs šlapimas, kartu gali pasireikšti odos niežėjimas, skausmas viršutinėje dešinėje pilvo srityje, apetito nebuvimas, greičiau nei įprastai atsirandantis kraujavimas ar kraujosruvų susidarymas arba nuovargio pojūtis. Tai gali būti pakitusios kepenų veiklos požymiai ir gali rodyti kepenų pažaidą, kuri yra nedažnas Esbriet sukeliamas šalutinis poveikis;

● rausvos, virš odos nepakilusios ar apvalios dėmės juosmens srityje, dažnai su centre susidarančiomis pūslėmis, odos lupimasis, opos burnos ertmėje, gerklėje, nosyje, lytinių organų ir akių srityje. Prieš atsirandant šiems sunkiems odos išbėrimams gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai (Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson)* sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė);

● išplitęs išbėrimas, pakilusi kūno temperatūra ir padidėję limfmazgiai (DRESS sindromas arba padidėjusio jautrumo vaistui sindromas).

**Kitas galimas šalutinis poveikis**

Jeigu jums pasireikštų bet koks šalutinis poveikis, kreipkitės į gydytoją.

**Labai dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

**•** gerklės arba kvėpavimo takų infekcijos ir (arba) sinusitas;

**•** pykinimas;

**•** su skrandžiu susijusios problemos, kaip antai skrandžio rūgšties refliuksas, vėmimas ir vidurių užkietėjimas;

**•** viduriavimas;

**•** sutrikęs virškinimas arba skrandžio veiklos sutrikimas;

**•** kūno svorio mažėjimas;

**•** sumažėjęs apetitas;

**•** miego sutrikimai;

**•** nuovargis;

**•** svaigulys;

**•** galvos skausmas;

**•** dusulys;

**•** kosulys;

**•** skausmingi sąnariai (sąnarių skausmas).

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

**•** šlapimo pūslės infekcijos;

**•** mieguistumas;

**•** skonio pojūčio pokyčiai;

**•** karščio pylimas;

**•** su skrandžiu susijusios problemos, kaip antai išpūstas pilvas, pilvo skausmas ir nemalonus jausmas pilve, rėmuo ir dujų kaupimasis;

**•** atlikus kraujo tyrimus, gali būti nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas;

**•** odos reakcijos pabuvus saulėje arba panaudojus ultravioletinių spindulių lempas;

**•** su oda susijusios problemos, pvz., odos niežulys, paraudusi oda arba raudonis, odos išsausėjimas, odos išbėrimas;

**•** raumenų skausmas;

**•** nuovargio jausmas arba energijos stoka;

**•** krūtinės skausmas;

**•** nudegimas nuo saulės.

**Nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

**•** sumažėjęs natrio kiekis kraujyje. Dėl to gali pasireikšti galvos skausmas, galvos svaigimas, sumišimas, silpnumas, raumenų mėšlungis arba pykinimas ir vėmimas;

**•** kraujo tyrimai gali rodyti baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimą.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

**5. Kaip laikyti Esbriet**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko etiketės, lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

**6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

**Esbriet sudėtis**

*267 mg tabletė*

Veiklioji medžiaga yra pirfenidonas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono.

Pagalbinės medžiagos yra: mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska (žr. skyriuje „Esbriet sudėtyje yra natrio“), povidonas K30, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas.

Plėvelę sudaro: polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis 3350, talkas, geltonasis geležies oksidas (E172).

*534 mg tabletė*

Veiklioji medžiaga yra pirfenidonas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 534 mg pirfenidono.

Pagalbinės medžiagos yra: mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska (žr. skyriuje „Esbriet sudėtyje yra natrio“), povidonas K30, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas.

Plėvelę sudaro: polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis 3350, talkas, geltonasis geležies oksidas (E172) ir raudonasis geležies oksidas (E172).

*801 mg tabletė*

Veiklioji medžiaga yra pirfenidonas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 801 mg pirfenidono.

Pagalbinės medžiagos yra: mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska (žr. skyriuje „Esbriet sudėtyje yra natrio“), povidonas K30, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas.

Plėvelę sudaro: polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis 3350, talkas, raudonasis geležies oksidas (E172) ir juodasis geležies oksidas (E172).

**Esbriet išvaizda ir kiekis pakuotėje**

*267 mg tabletė*

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos spalvos, ovalios, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kuriose įspausta „PFD“.

Pakuotėse yra vienas buteliukas, kuriame yra 90 tablečių, arba du buteliukai, kurių kiekviename yra po 90 tablečių (iš viso 180 tablečių).

Pakuotėse su lizdinėmis plokštelėmis, kuriose yra 21, 42, 84 arba 168 plėvele dengtos tabletės, taip pat sudėtinės pakuotės, kuriose yra 63 plėvele dengtos tabletės (2 savaičių trukmės gydymo pradžios pakuotė su 21+42 tabletėmis) arba 252 plėvele dengtos tabletės (gydymo tęsimo pakuotė su 3x84 tabletėmis).

*534 mg tabletė*

Esbriet 534 mg plėvele dengtos tabletės yra oranžinės spalvos, ovalios, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kuriose įspausta „PFD“.

Pakuotėse yra arba vienas buteliukas, kuriame yra 21 tabletė, arba vienas buteliukas, kuriame yra 90 tablečių.

*801 mg tabletė*

Esbriet 801 mg plėvele dengtos tabletės yra rudos spalvos, ovalios, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kuriose įspausta „PFD“.

Pakuotėje yra vienas buteliukas, kuriame yra 90 tablečių.

Pakuotė su lizdinėmis plokštelėmis, kurioje yra 84 plėvele dengtos tabletės, taip pat sudėtinė pakuotė, kurioje yra 252 plėvele dengtos tabletės (gydymo tęsimo pakuotė su 3x84 tabletėmis).

801 mg stiprumo tabletės lizdinėse plokštelėse, kurių kiekviena pažymėta toliau nurodytais simboliais ir sutrumpintais savaitės dienos pavadinimais, primenančiais vartoti vaistą tris kartus per parą:

 (saulėtekis – rytinė dozė) (saulė – dienos dozė) ir (mėnulis – vakarinė dozė).

P A T K Pn Š S

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

**Gamintojas**

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Whylen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien****Luxembourg/Luxemburg**N.V. Roche S.A. België/Belgique/Belgien Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11 | **Lietuva** UAB “Roche Lietuva” Tel: +370 5 2546799  |
| **България** Рош България ЕООД Тел: +359 2 474 5444 |  |
| **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  | **Nederland**Roche Nederland B.V. Tel: +31 (0) 348 438050 |
| **Eesti**Roche Eesti OÜ Tel: + 372 - 6 177 380  | **Norge**Roche Norge AS Tlf: +47 - 22 78 90 00  |
| **Ελλάδα, Kύπρος** Roche (Hellas) A.E. Ελλάδα Τηλ: +30 210 61 66 100  | **Österreich**Roche Austria GmbH Tel: +43 (0) 1 27739  |
| **España**Roche Farma S.A. Tel: +34 - 91 324 81 00 | **Polska**Roche Polska Sp.z o.o. Tel: +48 - 22 345 18 88  |
| **France**Roche Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00 | **Portugal**Roche Farmacêutica Química, Lda Tel: +351 - 21 425 70 00  |
| **Hrvatska**Roche d.o.o. Tel: +385 1 4722 333  | **România** Roche România S.R.L. Tel: +40 21 206 47 01  |
| **Ireland, Malta**Roche Products (Ireland) Ltd. Ireland/L-Irlanda Tel: +353 (0) 1 469 0700  | **Slovenija**Roche farmacevtska družba d.o.o. Tel: +386 - 1 360 26 00 |
| **Ísland**Roche Pharmaceuticals A/S c/o Icepharma hf Sími: +354 540 8000  | **Slovenská republika**Roche Slovensko, s.r.o. Tel: +421 - 2 52638201  |
| **Italia**Roche S.p.A. Tel: +39 - 039 2471  | **Suomi/Finland**Roche Oy Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500  |
|   | **Sverige**Roche AB Tel: +46 (0) 8 726 1200  |
| **Latvija**Roche Latvija SIA Tel: +371 - 6 7039831  |  |

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.