

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Esbriet 267 mg tabletter, filmdrasjerte
Esbriet 534 mg tabletter, filmdrasjerte
Esbriet 801 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 267 mg pirfenidon.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 534 mg pirfenidon.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 801 mg pirfenidon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Esbriet 267 mg filmdrasjerte tabletter er gule, ovale, ca. 1,3 x 0,6 cm bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med «PFD».
Esbriet 534 mg filmdrasjerte tabletter er oransje, ovale, ca. 1,6 x 0,8 cm bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med «PFD».
Esbriet 801 mg filmdrasjerte tabletter er brune, ovale, ca. 2 x 0,9 cm bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med «PFD».

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Esbriet er indisert hos voksne til behandling av idiopatisk lungefibrose (ILF).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Esbriet skal startes og overvåkes av spesialist med erfaring innen diagnostisering og behandling av ILF.

Dosering

Voksne

Ved behandlingsstart bør dosen titreres til anbefalt døgndose på 2403 mg per døgn over en 14 dagers periode som følger:

- Dag 1 til 7: én dose med 267 mg administrert tre ganger daglig (801 mg/døgn)
 - Dag 8 til 14: én dose med 534 mg administrert tre ganger daglig (1602 mg/døgn)
 - Fra dag 15: én dose med 801 mg administrert tre ganger daglig (2403 mg/døgn)
- Anbefalt daglig vedlikeholdsdose av Esbriet er 801 mg, tre ganger daglig sammen med mat, totalt 2403 mg/døgn.

Doser over 2403 mg/døgn anbefales ikke til noen pasienter (se pkt. 4.9).

Pasienter som mister 14 påfølgende dager eller mer med Esbriet-behandling, skal starte behandlingen på nytt ved å gjennomgå den innledende 2 ukers opptitreringen til anbefalt døgndose.

Ved behandlingsavbrudd kortere enn 14 påfølgende dager kan dosen gjenopptas med forrige anbefalte døgndose uten titrering.

Dosejustering og andre vurderinger for sikker bruk

Gastrointestinale bivirkninger: Pasienter som får behandlingsintoleranse på grunn av gastrointestinale bivirkninger, bør minnes om å ta legemidlet sammen med mat. Ved vedvarende symptomer kan dosen med pirfenidon reduseres til 267 mg – 534 mg to til tre ganger per døgn sammen med mat, med påfølgende økning til anbefalt døgndose basert på toleranse. Ved vedvarende symptomer kan pasienten gis beskjed om å avbryte behandlingen i én til to uker slik at symptomene kan gå over.

Lysfølsomhetsreaksjon eller utslett: Pasienter som får lett til moderat lysfølsomhetsreaksjon eller utslett bør minnes om å bruke solkrem med høy faktor hver dag og unngå soleksponering (se pkt. 4.4). Dosen av pirfenidon kan reduseres til 801 mg hvert døgn (267 mg tre ganger daglig). Ved vedvarende utslett etter 7 dager bør Esbriet avbrytes i 15 dager, med økning til anbefalt døgndose på samme måte som i dosetitreringsperioden.

Pasienter som får kraftig lysfølsomhetsreaksjon eller utslett bør gis beskjed om å avbryte behandlingen og oppsøke legehjelp (se pkt. 4.4). Når utslettet er forsvunnet, kan behandling med Esbriet startes igjen og økes til anbefalt døgndose basert på legens vurdering.

Leverfunksjon: Ved signifikant økning i alanin- og/eller aspartataminotransferase (ALAT/ASAT) med eller uten bilirubinøkning, bør dosen av pirfenidon justeres eller behandlingen seponeres i samsvar med retningslinjene i pkt. 4.4.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (dvs. Child-Pugh grad A og B). Da plasmanivået av pirfenidon kan være økt hos enkelte individer med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, bør det imidlertid utvises forsiktighet ved Esbriet-behandling i denne populasjonen. Esbriet skal ikke brukes av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller terminal leversykdom (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. Esbriet skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat (CrCl 30-50 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon. Esbriet-behandling skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/minutt) eller terminal nyresykdom som krever dialyse (se pkt. 4.3 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Esbriet i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen ILF.

Administrasjonsmåte

Esbriet er til oral bruk. Tablettene skal svelges hele med vann og tas sammen med mat for å redusere faren for kvalme og svimmelhet (se pkt. 4.8 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Tidligere angioødem i forbindelse med bruk av pirfenidon (se pkt. 4.4).
- Samtidig bruk av fluvoksamin (se pkt. 4.5).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon eller terminal leversykdom (se pkt. 4.2 og 4.4).
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/minutt) eller terminal nyresykdom som krever dialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Leverfunksjon

Det er ofte rapportert om forhøyede verdier av levertransaminaser hos pasienter som er behandlet med Esbriet. Leverfunksjonsprøver (ALAT, ASAT og bilirubin) bør utføres før oppstart av behandling med Esbriet, hver måned de første 6 månedene og deretter hver 3. måned (se pkt. 4.8).

Hvis en pasient får en aminotransferaseøkning > 3 til $\leq 5 \times$ ULN uten økning i bilirubin og uten symptomer eller tegn på legemiddelindusert leverskade etter oppstart av Esbriet-behandling, skal andre årsaker utelukkes og pasienten overvåkes nøye. Seponering av andre medisiner assosiert med levertoksisitet bør også vurderes. Hvis klinisk relevant skal doseringen av Esbriet reduseres eller avbrytes. Når leverfunksjonsprøvene er normalisert, kan Esbriet-dosen igjen økes til anbefalt døgndose hvis dette tolereres.

Legemiddelindusert leverskade

I mindre vanlige tilfeller var forhøyningene av ASAT og ALAT assosiert med samtidig økning i bilirubin. Det er rapportert om tilfeller av alvorlige legemiddelinduserte leverskader, inkludert isolerte tilfeller med dødelig utfall, etter markedsføring av produktet (se pkt. 4.8).

I tillegg til anbefalt regelmessig overvåking av leverfunksjonsprøver, bør det utføres rask klinisk evaluering og måling av leverfunksjonsprøver hos pasienter som rapporterer om symptomer som kan indikere leverskade, inkludert utmattelse, anoreksi, ubehag i høyre øvre abdominal, mørk urin eller gulsott.

Hvis en pasient får en aminotransferaseøkning > 3 til $\leq 5 \times$ ULN med hyperbilirubinemi eller kliniske tegn eller symptomer som indikerer leverskade, bør Esbriet seponeres permanent og pasienten ikke behandles igjen.

Hvis en pasient får en aminotransferaseøkning til $\geq 5 \times$ ULN, bør Esbriet seponeres permanent og pasienten ikke behandles igjen.

Nedsatt leverfunksjon

Hos individer med moderat nedsatt leverfunksjon (dvs. Child-Pugh grad B) er pirfenidon-eksponeringen økt med 60 %. Esbriet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med underliggende lett til moderat nedsatt leverfunksjon (dvs. Child-Pugh grad A og B), gitt faren for økt pirfenidon-eksponering. Pasienter bør overvåkes nøye for toksisitetstegn, spesielt hvis de samtidig bruker en CYP1A2-hemmer (se pkt. 4.5 og 5.2). Esbriet er ikke undersøkt hos individer med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og Esbriet skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Lysfølsomhetsreaksjon og utslett

Eksponering for direkte sollys (inkludert solarium) bør unngås eller begrenses ved behandling med Esbriet. Pasienter bør gis beskjed om å bruke solkrem med høy faktor hver dag, bruke klær som beskytter mot solekspose og unngå bruk av andre legemidler som gir lysfølsomhet. Pasienter bør gis beskjed om å rapportere symptomer på lysfølsomhetsreaksjon eller utslett til lege. Alvorlige lysfølsomhetsreaksjoner er mindre vanlige. Dosejustering eller midlertidig behandlingsavbrudd kan være nødvendig ved lette til alvorlige tilfeller av lysfølsomhetsreaksjon eller utslett (se pkt. 4.2).

Alvorlige hudreaksjoner

Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelig, er rapportert etter markedsføring i forbindelse med behandling med Esbriet. Hvis tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene opptrer, bør Esbriet seponeres umiddelbart. Hvis pasienten har utviklet SJS, TEN eller DRESS ved bruk av Esbriet, må behandlingen med Esbriet ikke startes på nytt og bør stoppes permanent.

Angioødem/ Anafylaksi

Det er rapportert om angioødem (i enkelte tilfeller alvorlig) som hevelse i ansikt, lepper og/eller tunge, noe som kan være forbundet med pusteproblemer eller hvesing, i forbindelse med bruk av Esbriet etter markedsføring. Anafylaktiske reaksjoner har også blitt rapportert. Derfor må pasienter som utvikler tegn eller symptomer på angioødem eller alvorlige allergiske reaksjoner etter administrasjon av Esbriet umiddelbart avbryte behandlingen. Pasienter med angioødem eller alvorlige allergiske reaksjoner skal behandles med standardbehandling. Esbriet skal ikke administreres til pasienter som tidligere har hatt angioødem eller hypersensitivitet forårsaket av Esbriet (se pkt. 4.3).

Svimmelhet

Svimmelhet er rapportert hos pasienter som bruker Esbriet. Pasienter bør derfor finne ut hvordan de reagerer på dette legemidlet før de deltar i aktiviteter som krever mental årvåkenhet eller koordinasjon (se pkt. 4.7). I kliniske studier fikk de fleste pasientene som opplevde svimmelhet, kun ett tilfelle av dette, og de fleste tilfellene gikk over, med en median varighet på 22 døgn. Hvis svimmelhet ikke bedres eller den forverres i styrke, kan det være nødvendig med dosejustering eller seponering av Esbriet.

Fatigue

Tretthet (fatigue) er rapportert hos pasienter som bruker Esbriet. Pasienter bør derfor finne ut hvordan de reagerer på dette legemidlet før de deltar i aktiviteter som krever mental årvåkenhet eller koordinasjon (se pkt. 4.7).

Vekttap

Vekttap er rapportert hos pasienter som behandles med Esbriet (se pkt. 4.8). Legen bør følge pasientens vekt, og eventuelt oppfordre til økt kaloriinntak hvis vekttapet anses å ha klinisk betydning.

Hyponatremi

Hyponatremi er rapportert hos pasienter behandlet med Esbriet (se pkt. 4.8). Siden symptomene på hyponatremi kan være subtile og maskert av tilstedeværelsen av samtidige sykdomsforhold, anbefales regelmessig overvåking av relevante laboratorieparametere. Særlig ved tegn som påvirker stemningsleie og symptomer som kvalme, hodepine eller svimmelhet.

Natrium

Esbriet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Cirka 70-80 % av pirfenidon metaboliseres via CYP1A2, med mindre bidrag fra andre CYP-isoenzymer som CYP2C9, 2C19, 2D6 og 2E1.

Inntak av grapefruktjuice er forbundet med CYP1A2-hemming og bør unngås under behandling med pirfenidon.

Fluvoksamin og CYP1A2-hemmere

I en fase 1-studie medførte samtidig administrasjon av Esbriet og fluvoksamin (en potent CYP1A2-hemmer med hemmende effekt på andre CYP-isoenzymer [CYP2C9, 2C19, og 2D6]) 4 ganger økt eksponering for pirfenidon hos ikke-røykere.

Esbriet er kontraindisert hos pasienter som samtidig bruker fluvoksamin (se pkt. 4.3). Fluvoksamin skal seponeres før oppstart av Esbriet-behandling og unngås under Esbriet-behandling på grunn av redusert pirfenidonclearance. Annen behandling som hemmer både CYP1A2 og ett eller flere andre

CYP-isoenzymet involvert i pirfenidons metabolisme (f.eks. CYP2C9, 2C19 og 2D6), bør unngås under pirfenidonbehandling.

In vitro og *in vivo* ekstrapoleringer indikerer at sterke og selektive hemmere av CYP1A2 (f.eks. enoksacin) har potensiale til å øke eksponeringen for pirfenidon omtrent 2 til 4 ganger. Dersom samtidig bruk av Esbriet og en sterk og selektiv hemmer av CYP1A2 ikke kan unngås, bør dosen av pirfenidon reduseres til 801 mg daglig (267 mg tre ganger daglig). Pasientene bør følges nøye med tanke på utvikling av bivirkninger relatert til behandlingen med Esbriet. Seponer om nødvendig Esbriet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig administrering av Esbriet og 750 mg ciprofloksacin (en moderat hemmer av CYP1A2) økte eksponeringen for pirfenidon med 81 %. Dersom en dosering på 750 mg ciprofloksacin to ganger daglig ikke kan unngås, bør dosen av pirfenidon reduseres til 1602 mg daglig (534 mg tre ganger daglig). Esbriet må brukes med forsiktighet når ciprofloksacin blir brukt i en dose på 250 mg eller 500 mg én eller to ganger daglig.

Esbriet må brukes med forsiktighet hos pasienter som behandles med andre moderate hemmere av CYP1A2 (f.eks. amiodaron, propafenon).

Det bør også utvises spesiell forsiktighet hvis CYP1A2-hemmere brukes samtidig med potente hemmere av ett eller flere andre CYP-isoenzymet involvert i pirfenidons metabolisme, som CYP2C9 (f.eks. amiodaron, flukonazol), 2C19 (f.eks. kloramfenikol) og 2D6 (f.eks. fluoksetin, paroksetin).

Sigarettrøyking og CYP1A2-induktorer

En fase 1 interaksjonsstudie vurderte effekten av sigaretttrøyking (CYP1A2-induktor) på farmakokinetikken til pirfenidon. Pirfenidoneksponeringen hos røykere var 50 % av det som ble observert hos ikke-røykere. Røyking kan indusere leverenzymproduksjon og dermed øke legemiddelclearance og redusere eksponering. Samtidig bruk av sterke CYP1A2-induktorer, inkludert røyking, bør unngås under Esbriet-behandling, basert på den observerte sammenhengen mellom sigaretttrøyking og dets evne til å indusere CYP1A2. Pasienter bør oppfordres til å seponere sterke CYP1A2-induktorer og slutte å røyke før og under behandling med pirfenidon.

Samtidig bruk av moderate CYP1A2-induktorer (f.eks. omeprazol) kan teoretisk medføre reduksjon av pirfenidons plasmanivå.

Samtidig bruk av legemidler som er potente induktorer av både CYP1A2 og andre CYP-isoenzymet involvert i pirfenidons metabolisme (f.eks. rifampicin), kan medføre signifikant reduksjon av pirfenidons plasmanivå. Disse legemidlene bør unngås hvis mulig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av Esbriet hos gravide kvinner.

Hos dyr går pirfenidon og/eller metabolitter over i placenta, med fare for akkumulering av pirfenidon og/eller metabolitter i fostervann.

Høye doser (≥ 1000 mg/kg/døgn) gir forlenget drektighet og redusert fosteroverlevelse hos rotter. Som en forholdsregel bør bruk av Esbriet under graviditet unngås.

Amming

Det er ukjent om pirfenidon eller metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av pirfenidon og/eller metabolitter i melk med fare for akkumulering av pirfenidon og/eller metabolitter i melk (se pkt. 5.3). En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av Esbriet-behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Esbriet skal avsluttes.

Fertilitet

Det er ikke sett skadelige effekter med hensyn på fertilitet i prekliniske studier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Esbriet kan gi svimmelhet og tretthet (fatigue) som kan ha en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter bør derfor utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner dersom de opplever disse symptomene.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest hyppige rapporterte bivirkningene i kliniske studier med Esbriet ved en dose på 2403 mg/døgn sammenlignet med placebo, var kvalme (32,4 % mot 12,2 %), utslett (26,2 % mot 7,7 %), diaré (18,8 % mot 14,4 %), fatigue (18,5 % mot 10,4 %), dyspepsi (16,1 % mot 5,0 %), redusert appetitt (20,7 % mot 8,0 %), hodepine (10,1 % mot 7,7 %) og lysfølsomhetsreaksjon (9,3 % mot 1,1 %).

Bivirkninger i tabellform

Sikkerheten til Esbriet er undersøkt i kliniske studier med 1650 friske forsøkspersoner og pasienter. Over 170 pasienter har blitt undersøkt i åpne studier i mer enn fem år og noen i opptil 10 år.

Tabell 1 viser bivirkninger rapportert med en frekvens ≥ 2 % hos 623 pasienter som fikk Esbriet i anbefalt dose på 2 403 mg/døgn i tre sammenlagte avgjørende fase 3-studier. Bivirkninger observert etter markedsføring vises også i tabell 1. Bivirkningene er presentert etter organklasser og innenfor hver frekvensgruppering: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger etter organklasser og MedDRA-frekvens	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	Øvre luftveisinfeksjon
Vanlige	Urinveisinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Mindre vanlige	Agranulocytose ¹
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige	Angioødem ¹
Ikke kjent	Anafylaksi ¹
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Vekttap, redusert appetitt
Mindre vanlige	Hyponatremi ¹
Psykiatriske lidelser	
Svært vanlige	Søvnløshet
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Hodepine, svimmelhet
Vanlige	Søvnighet, dysgeusi, letargi
Karsykdommer	
Vanlige	Hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	Dyspné, hoste

Tabell 1 Bivirkninger etter organklasser og MedDRA-frekvens	
Vanlige	Produktiv hoste
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Dyspepsi, kvalme, diaré, gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast, forstoppelse
Vanlige	Abdominal distensjon, abdominalt ubehag, abdominalsmerter, smerter i øvre abdomen, mageubehag, gastritt, flatulens
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige	Økt ALAT, økt ASAT, økt gamma-glutamyltransferase
Mindre vanlige	Økning i total serumbilirubin i kombinasjon med økning i ALAT og ASAT ¹ ; legemiddelindusert leverskade ²
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Utslett
Vanlige	Lysfølsomhetsreaksjon, kløe, erytem, tørr hud, erytematøst utslett, makulært utslett, kløende utslett
Ikke kjent	Stevens-Johnson syndrom ¹ , toksisk epidermal nekrolyse ¹ , legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ¹
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	Artralgi
Vanlige	Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Fatigue
Vanlige	Asteni, ikke hjerterelaterte brystmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Solforbrenning

1. Identifisert ved overvåkning etter markedsføring (se pkt. 4.4)
2. Tilfeller av alvorlig legemiddelindusert leverskade, inkludert tilfeller med dødelig utfall, har blitt identifisert via overvåkning etter markedsføringstillatelse (se pkt. 4.3, 4.4)

Eksponeringsjusterte analyser av sammenlagte kliniske studier i ILF bekreftet at sikkerhets- og toleranseprofilen av Esbriet hos ILF-pasienter med avansert sykdom (n=366) er konsistent med det som er etablert hos ILF-pasienter med ikke-avansert sykdom (n=942).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nedsatt appetitt

Ved gjennomføringen av de pivotale kliniske studiene, var tilfeller av nedsatt appetitt lett håndterbare og generelt sett var disse ikke assosiert med signifikant sekvele. Det var mindre vanlig at tilfeller av nedsatt appetitt var assosiert med signifikant vekttap og behov for medisinsk intervensjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset klinisk erfaring med overdosering. Gjentatte pirfenidondoser på inntil total dose 4806 mg/døgn ble gitt som seks 267 mg kapsler tre ganger daglig til friske, voksne forsøkspersoner i

en doseøkingsperiode på 12 døgn. Bivirkningene var lette, forbigående og forenlige med de hyppigst rapporterte bivirkningene av pirfenidon.

Ved mistanke om overdosering bør det gis støttende medisinsk behandling, inkludert overvåking av vitale tegn og pasientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, andre immunsuppressiver, ATC-kode: L04A X05

Virkningsmekanismen til pirfenidon er ikke helt klarlagt, men data indikerer at pirfenidon har både antifibrotiske og antiinflammatoriske egenskaper i en rekke *in vitro*-systemer og dyremodeller av lungefibrose (bleomycin- og transplantatindusert fibrose).

ILF er en kronisk fibrotisk og inflammatorisk lungesykdom med syntese og frisetting av inflammatoriske cytokiner, inkludert tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α) og interleukin-1-beta (IL-1 β), og pirfenidon er vist å redusere akkumulering av inflammatoriske celler som respons på ulike stimuli.

Pirfenidon hemmer fibroblastproliferasjon, produksjon av fibroserelaterte proteiner og cytokiner samt økt biosyntese og akkumulering av ekstracellulær matriks som respons på cytokinvekstfaktorer som transformerende vekstfaktor-beta (TGF- β) og platederivert vekstfaktor (PDGF).

Klinisk effekt

Klinisk effekt av Esbriet er undersøkt i fire multisenter, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte fase 3-studier med pasienter med ILF. Tre av fase 3-studiene (PIPF-004, PIPF-006 og PIPF-016) var multinasjonale og den fjerde (SP3) ble utført i Japan.

PIPF-004 og PIPF-006 sammenlignet behandling med Esbriet 2403 mg/døgn og placebo. Studiene hadde nesten identisk design, med få unntak, inkludert en middels dosegruppe (1197 mg/døgn) i PIPF-004. I begge studier ble behandling gitt tre ganger daglig i minst 72 uker. Primært endepunkt i begge studier var endring fra "baseline" til uke 72 i prosentvis anslått forsert vitalkapasitet (FVC). I den kombinerte PIPF-004 og PIPF-006 populasjonen, bestående av totalt 692 pasienter som ble behandlet med 2403 mg/døgn, var median "baseline" prosentvis anslåtte FVC-verdier 73,9 % i Esbrietgruppen og 72,0 % i placebogruppen (henholdsvis område: 50-123 % og 48-138 %), og median "baseline" prosentvis anslått karbonmonoksid diffusjonskapasitet (DL_{CO}) 45,1 % i Esbrietgruppen og 45,6 % i placebogruppen (henholdsvis område: 25-81 % og 21-94 %). I PIPF-004 hadde 2,4 % i Esbrietgruppen og 2,1 % i placebogruppen prosentvis anslått FVC under 50 % og/eller prosentvis anslått DL_{CO} under 35 % ved "baseline". I PIPF-006 hadde 1,0 % i Esbrietgruppen og 1,4 % i placebogruppen prosentvis anslått FVC under 50 % og/eller prosentvis anslått DL_{CO} under 35 % ved "baseline".

I studie PIPF-004 var nedgangen i prosentvis anslått FVC fra "baseline" til uke 72 av behandlingen signifikant redusert hos pasienter som fikk Esbriet (n=174), sammenlignet med pasienter som fikk placebo (n=174, p=0,001, rang ANCOVA). Behandling med Esbriet reduserte også signifikant nedgangen i prosentvis anslått FVC fra "baseline" til uke 24 (p=0,014), uke 36 (p < 0,001), uke 48 (p < 0,001) og uke 60 (p < 0,001). I uke 72 ble det sett en nedgang fra "baseline" i prosentvis anslått FVC $\geq$ 10 % (en verdi som indikerer mortalitetsrisiko ved ILF) hos 20 % av pasientene som fikk Esbriet, sammenlignet med 35 % for placebo (tabell 2).

Tabell 2 Kategorisk vurdering av endring fra "baseline" til uke 72 i prosentvis anslått FVC i studie PIPF-004		
	Pirfenidon 2 403 mg/døgn (n=174)	Placebo (n=174)
Nedgang $\geq$ 10 % eller dødsfall eller lungetransplantasjon	35 (20 %)	60 (34 %)
Nedgang mindre enn 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Ingen nedgang (FVC-endring $>$ 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Selv om det ikke var noen forskjell mellom pasienter som fikk Esbriet og placebo fra "baseline" til uke 72 i endring av gangdistanse i en seks minutters gangtest (6MWT) ut fra forhåndsdefinert rang ANCOVA, hadde 37 % av pasientene som fikk Esbriet $\geq$ 50 m reduksjon i 6MWT-distansse sammenlignet med 47 % hos pasienter som fikk placebo i PIPF-004 i en ad hoc-analyse.

I studie PIPF-006 reduserte ikke behandling med Esbriet (n=171) nedgangen i prosentvis anslått FVC fra "baseline" til uke 72, sammenlignet med placebo (n=173, p=0,501). Behandling med Esbriet reduserte imidlertid nedgangen i prosentvis anslått FVC fra "baseline" til uke 24 (p < 0,001), uke 36 (p=0,011) og uke 48 (p=0,005). I uke 72 ble det sett en nedgang i FVC $\geq$ 10 % hos 23 % av pasientene som fikk Esbriet og 27 % som fikk placebo (tabell 3).

Tabell 3 Kategorisk vurdering av endring fra "baseline" til uke 72 i prosentvis anslått FVC i studie PIPF-006		
	Pirfenidon 2 403 mg/døgn (n=171)	Placebo (n=171)
Nedgang $\geq$ 10 % eller dødsfall eller lungetransplantasjon	39 (23 %)	46 (27 %)
Nedgang mindre enn 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Ingen nedgang (FVC-endring $>$ 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

Nedgangen i 6MWT-distansse fra "baseline" til uke 72 ble signifikant redusert i forhold til placebo i studie PIPF-006 (p < 0,001, rang ANCOVA). I tillegg hadde 33 % av pasientene som fikk Esbriet $\geq$ 50 m reduksjon i 6MWT-distansse, sammenlignet med 47 % hos pasienter som fikk placebo i PIPF-006 i en ad hoc-analyse.

I en samlet analyse av overlevelse i PIPF-004 og PIPF-006 var dødeligheten med Esbriet 2403 mg/døgn 7,8 % sammenlignet med 9,8 % med placebo (HR 0,77, 95 % KI, 0,47-1,28).

PIPF-016 sammenlignet behandling med Esbriet 2403 mg/dag mot placebo. Behandlingen ble administrert tre ganger daglig i 52 uker. Det primære endepunktet var endring fra "baseline" til uke 52 i prosentvis forventet FVC. Hos til sammen 555 pasienter var prosentvis forventet FVC for median "baseline" og % DL_{CO} henholdsvis 68 % (område: 48-91 %) og 42 % (område: 27-170 %). To prosent av pasientene hadde prosentvis FVC under 50 %, og 21 % av pasientene hadde en prosentvis forventet DL_{CO} på under 35 % ved "baseline".

I studie PIPF-016 var nedgangen i forventet prosentvis FVC fra "baseline" etter 52 ukers behandling signifikant redusert hos pasienter som fikk Esbriet (n=278), sammenlignet med pasienter som fikk placebo (n=277, p < 0,000001, rang ANCOVA). Behandling med Esbriet reduserte også signifikant nedgangen i forventet prosentvis FVC fra "baseline" etter 13 uker (p < 0,000001), 26 uker (p < 0,000001) og 39 uker (p=0,000002). Ved uke 52 ble det registrert en nedgang fra "baseline" i forventet prosentvis FVC på $\geq$ 10 % eller død hos 17 % av pasientene som fikk Esbriet, sammenlignet med 32 % som fikk placebo (tabell 4).

Tabell 4 Kategorisk vurdering av endring fra "baseline" til uke 52 i forventet prosentvis FVC i studie PIPF-016		
	Pirfenidon 2403 mg/dag (n=278)	Placebo (n=277)
Nedgang på ≥ 10 % eller død	46 (17 %)	88 (32 %)
Nedgang på mindre enn 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Ingen nedgang (FVC-endring > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

Nedgangen i 6MWT-distanse fra "baseline" til uke 52 ble signifikant redusert hos pasienter som fikk Esbriet, sammenlignet med pasienter som fikk placebo i PIPF-016 ($p=0,036$, rang ANCOVA). I tillegg hadde 26 % av pasientene som fikk Esbriet en nedgang på ≥ 50 m i 6MWT-distanse, sammenlignet med 36 % av pasientene som fikk placebo.

I en forhåndsdefinert, samlet analyse av studie PIPF-016, PIPF-004 og PIPF-006 ved måned 12, var mortalitet uansett årsak signifikant lavere hos gruppen med Esbriet 2 403 mg/dag (3,5 %, 22 av 623 pasienter), sammenlignet med placebo (6,7 %, 42 av 624 pasienter). Dette resulterte i en 48 % reduksjon i risikoen for mortalitet uansett årsak i løpet av de første 12 månedene (HR 0,52[95 % KI, 0,31-0,87], $p=0,0107$, log-rank-test).

Studie (SP3) med japanske pasienter sammenlignet pirfenidon 1 800 mg/døgn (sammenlignbart med 2 403 mg/døgn hos populasjonene i USA og Europa i PIPF-004/006 på vektnormalisert basis) med placebo ($n=110$ og $n=109$). Behandling med pirfenidon reduserte gjennomsnittlig fall i vitalkapasitet (VC) ved uke 52 (primært endepunkt) signifikant, sammenlignet med placebo ($-0,09 \pm 0,02$ l mot $-0,16 \pm 0,02$ l, $p=0,042$).

ILF-pasienter med avansert nedsatt lungefunksjon

I sammenlagte post-hoc analyser av studiene PIPF-004, PIPF-006 og PIPF-016 i populasjonen med avansert ILF ($n=170$) med FVC < 50 % ved "baseline" og/eller DL_{CO} < 35 % ved "baseline", var årlig nedgang av FVC hos pasienter som fikk Esbriet ($n=90$) sammenlignet med pasienter som fikk placebo ($n=80$) henholdsvis -150,9 ml og -277,6 ml.

I MA29957, en støttende 52-ukers fase IIb, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie hos ILF-pasienter med avansert nedsatt lungefunksjon (DL_{co} < 40 % av anslått) og med høy risiko for grad 3 pulmonal hypertensjon, ble 89 pasienter behandlet med Esbriet som monoterapi og hadde lignende nedgang i FVC som pasienter som hadde blitt behandlet med Esbriet i post-hoc analysen av de sammenlagte fase 3 studiene PIPF-004, PIPF-006 og PIPF-016.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Esbriet i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved ILF (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Administrasjon av Esbriet kapsler sammen med mat medfører en stor reduksjon i C_{max} (50 %) og en mindre effekt på AUC, sammenlignet med fastende tilstand. Etter oral administrasjon av en enkeltdose på 801 mg til friske, eldre forsøkspersoner (50-66 år) som hadde spist, ble pirfenidons absorpsjon forsinket, mens AUC var ca. 80-85 % av AUC observert i fastende tilstand. Bioekvivalens ble vist i den fastende tilstanden ved sammenligning av 801 mg tablett mot tre 267 mg kapsler. Hos de som hadde spist nådde 801 mg tablett bioekvivalens kriteriene basert på AUC målinger sammenlignet med kapsler, mens 90 % konfidensintervall for C_{max} (108,26% - 125,60%) delvis gikk over den øvre grense for standard bioekvivalens (90% KI; 80,00%-125,00%). Effekten av mat på oral AUC for pirfenidon var konsistent mellom tablett og kapselformuleringene. Sammenlignet med fastende tilstand, ble C_{max} for pirfenidon redusert for begge formuleringene ved administrering sammen med mat, hvor Esbriet tabletter reduserte C_{max} litt mindre (med 40 %) enn Esbriet kapsler (med 50 %).

Redusert forekomst av bivirkninger (kvalme og svimmelhet) ble sett hos forsøkspersoner som hadde spist, sammenlignet med en fastende gruppe. Det anbefales derfor å ta Esbriet sammen med mat for å redusere forekomsten av kvalme og svimmelhet.

Pirfenidons absolutte biotilgjengelighet er ikke undersøkt hos mennesker.

Distribusjon

Pirfenidon bindes til humane plasmaproteiner, hovedsakelig serumalbumin. Samlet gjennomsnittlig binding var 50 % til 58 % ved konsentrasjoner observert i kliniske studier (1 til 100 mikrog/ml). Gjennomsnittlig tilsynelatende oralt distribusjonsvolum ved steady state er ca. 70 liter, noe som indikerer liten pirfenidondistribusjon til vev.

Biotransformasjon

Cirka 70-80 % av pirfenidon metaboliseres via CYP1A2, med mindre bidrag fra andre CYP-isoenzymer som CYP2C9, 2C19, 2D6 og 2E1. *In vitro* data indikerer noe relevant farmakologisk aktivitet hos hovedmetabolitten (5-karboksy-pirfenidon) ved konsentrasjoner som overstiger maksimale plasmakonsentrasjoner hos ILF-pasienter. Dette kan bli klinisk relevant hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon der plasmaeksponering for 5-karboksy-pirfenidon er økt.

Eliminasjon

Oral clearance av pirfenidon synes i liten grad å være mettbart. I en dosefinnende studie hos friske, eldre forsøkspersoner med gjentatt dosering med 267 mg til 1335 mg tre ganger daglig, falt gjennomsnittlig clearance med ca. 25 % ved doser over 801 mg tre ganger daglig. Etter administrasjon av enkeltdoser med pirfenidon til friske, eldre forsøkspersoner var gjennomsnittlig, tilsynelatende, terminal eliminasjonshalveringstid ca. 2,4 timer. Ca. 80 % av en oral dose av pirfenidon utskilles i urin innen 24 timer etter dosering. Mesteparten av pirfenidon utskilles som metabolitten 5-karboksy-pirfenidon (> 95 % av det som gjenfinnes), og under 1 % pirfenidon utskilles uendret i urin.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til pirfenidon og 5-karboksy-pirfenidonmetabolitten ble sammenlignet mellom personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad B) og personer med normal leverfunksjon. Resultater viste gjennomsnittlig 60 % økning i pirfenidoneksponering etter en enkeltdose på 801 mg pirfenidon (3 x 267 mg kapsel) hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Pirfenidon bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, og pasienter bør overvåkes nøye for toksisitetstegn, spesielt hvis de samtidig bruker en CYP1A2-hemmer (se pkt. 4.2 og 4.4). Esbriet er kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon og terminal leversykdom (se pkt. 4.2 og 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Det ble ikke sett klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til pirfenidon hos personer med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Modersubstansen metaboliseres hovedsakelig til 5-karboksy-pirfenidon. Den gjennomsnittlige (SD) AUC_{0-∞} av 5-karboksy-pirfenidon var signifikant høyere i gruppene med moderat (p = 0,009) og alvorlig (p < 0,0001) nedsatt nyrefunksjon enn i gruppen med normal nyrefunksjon; henholdsvis 100 (26,3) mg • t/l og 168 (67,4) mg • t/l, sammenlignet med 28,7 (4,99) mg • t/l.

Nedsatt nyrefunksjon gruppe	Statistikk	AUC _{0-∞} (mg•t/l)	
		pirfenidon	5-karboksypirfenidon
Normal n=6	Gjennomsnitt (SD) Median (25.–75.)	42,6 (17,9) 42,0 (33,1–55,6)	28,7 (4,99) 30,8 (24,1–32,1)
Lett n=6	Gjennomsnitt (SD) Median (25.–75.)	59,1 (21,5) 51,6 (43,7–80,3)	49,3 ^a (14,6) 43,0 (38,8–56,8)
Moderat n=6	Gjennomsnitt (SD) Median (25.–75.)	63,5 (19,5) 66,7 (47,7–76,7)	100 ^b (26,3) 96,3 (75,2–123)
Alvorlig n=6	Gjennomsnitt (SD) Median (25.–75.)	46,7 (10,9) 49,4 (40,7–55,8)	168 ^c (67,4) 150 (123–248)

AUC_{0-∞} = område under konsentrasjon-tidskurven fra tid null til uendelig.

^a p-verdi versus normal = 1,00 (parvis sammenligning med Bonferroni)

^b p-verdi versus normal = 0,009 (parvis sammenligning med Bonferroni)

^c p-verdi versus normal < 0,0001 (parvis sammenligning med Bonferroni)

Eksposering for 5-karboksypirfenidon øker 3,5 ganger eller mer hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Klinisk relevant farmakodynamisk aktivitet av metabolitten hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon kan ikke utelukkes. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon som får pirfenidon. Pirfenidon skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Bruk av pirfenidon er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/minutt) eller terminal nyresykdom som krever dialyse (se pkt. 4.2 og 4.3).

Populasjonsfarmakokinetiske analyser fra 4 studier med friske forsøkspersoner og personer med nedsatt nyrefunksjon og én studie med pasienter med ILF, viste ingen klinisk relevant effekt av alder, kjønn eller kroppsstørrelse på pirfenidons farmakokinetikk.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Toksisitetstester ved gjentatt dosering viste økt levervekt hos mus, rotter og hunder, ofte ledsaget av centrilobulær leverhypertrofi, reversibelt ved seponering av behandling. Karsinogenitetsstudier viste økt forekomst av leversvulster hos rotter og mus. Leverfunnene er forenlige med induksjon av mikrosomale leverenzymer, en effekt som ikke er sett hos pasienter som får Esbriet. Funnene anses ikke relevante for mennesker.

Statistisk signifikant økt forekomst av livmorsvulster ble sett hos hunnrotter som fikk 1500 mg/kg/døgn, 37 ganger den humane dosen på 2403 mg/døgn. Mekanistiske studier indikerer at forekomst av livmorsvulster sannsynligvis er relatert til en kronisk dopaminmediert kjønnshormonforstyrrelse som omfatter en artsspesifikk endokrin mekanisme hos rotter som ikke forekommer hos mennesker.

Studier av reproduksjonstoksitasitet viste ingen negative effekter på fertilitet hos hanner og hunner eller postnatal utvikling av avkom hos rotter, og det var ingen holdepunkter for teratogenitet hos rotter (1000 mg/kg/døgn) eller kaniner (300 mg/kg/døgn). Hos dyr går pirfenidon og/eller dets metabolitter over i placenta, med fare for akkumulering av pirfenidon og/eller dets metabolitter i fostervann. Høye doser (≥ 450 mg/kg/døgn) gir forlenget brunstperiode og høy forekomst av uregelmessige perioder hos rotter. Høye doser (≥ 1000 mg/kg/døgn) gir forlenget drektighet og redusert fosteroverlevelse hos rotter. Studier med diende rotter indikerer at pirfenidon og/eller dets metabolitter utskilles i melk med fare for akkumulering av pirfenidon og/eller dets metabolitter i melk.

Pirfenidon viste ingen tegn på mutagen eller gentoksisisk aktivitet i et standardutvalg av tester og var ikke mutagent ved UV-eksponering. Ved UV-eksponering testet pirfenidon positivt i en fotoklastogenitetstest med lungeceller fra kinesisk hamster.

Fototoksisitet og irritasjon ble registrert hos marsvin etter oral administrasjon av pirfenidon og ved eksponering for UVA/UVB-lys. Alvorlighetsgraden av fototoksisitetslesjoner ble redusert ved bruk av solbeskyttelse.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettinnhold

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Povidon K30
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350
Talkum
267 mg tabletter
Gult jernoksid (E172)
534 mg tabletter
Gult jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)
801 mg tabletter
Rødt jernoksid (E172)
Svart jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

267 mg tabletter og 801 mg tabletter

3 år for blisterbrett.
4 år for bokser.

534 mg tabletter

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

High-Density Polyethylene (HDPE) boks med barnesikret og forseglet skrukork.

Pakningsstørrelser

267 mg filmdrasjerte tabletter

1 boks med 90 filmdrasjerte tabletter
2 bokser á 90 filmdrasjerte tabletter (totalt 180 filmdrasjerte tabletter)

534 mg filmdrasjerte tabletter

1 boks á 21 filmdrasjerte tabletter

1 boks á 90 filmdrasjerte tabletter

801 mg filmdrasjerte tabletter

1 boks á 90 filmdrasjerte tabletter

PVC/Aclar (PCTFE) aluminiumsfolie blister

Pakningsstørrelser

267 mg filmdrasjerte tabletter

1 blister med 21 filmdrasjerte tabletter (21 totalt)

2 blistere á 21 filmdrasjerte tabletter (42 totalt)

4 blistere á 21 filmdrasjerte tabletter (84 totalt)

8 blistere á 21 filmdrasjerte tabletter (168 totalt)

Startpakning til 2 ukers behandling: multipakning med 63 (1 pakning med 1 blister á 21 og 1 pakning med 2 blistere á 21) filmdrasjerte tabletter

Vedlikeholdspakning: multipakning med 252 (3 pakninger med 4 blistere á 21) filmdrasjerte tabletter

801 mg filmdrasjerte tabletter

4 blistere á 21 filmdrasjerte tabletter (84 totalt)

Vedlikeholdspakning: multipakning med 252 (3 pakninger med 4 blistere á 21) filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. februar 2011

Dato for siste fornyelse: 8. september 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at alle leger som forventes å foreskrive Esbriet, ved lansering mottar en informasjonspakke inneholdende følgende:

- Produktinformasjon (preparatomtale)
- Legeinformasjon (sikkerhetssjekkliste)
- Pasientinformasjon (pakningsvedlegg)

Sikkerhetssjekklister om Esbriet bør inneholde følgende nøkkelementer relatert til leverfunksjon, legemiddelindusert leverskade og lysfølsomhet:

Leverfunksjon, legemiddelindusert leverskade

- Esbriet er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller terminal leversykdom.
- Økning i serumtransaminaser kan forekomme ved behandling med Esbriet.
- Leverfunksjonsprøver skal tas før oppstart av behandling med Esbriet og deretter med regelmessige mellomrom.
- Det kreves tett oppfølging av pasienter som får leverenzymøkning samt dosejustering eller seponering.
- Rask klinisk evaluering og leverfunksjonstester for pasienter som utvikler tegn eller symptomer på leverskade.

Lysfølsomhet

- Pasienter bør informeres om at Esbriet er forbundet med lysfølsomhetsreaksjoner og at forebyggende tiltak må iverksettes.
- Pasienter anbefales å unngå eller begrense eksponering for direkte sollys (inkludert solarium)
- Pasienter bør gis beskjed om å bruke solkrem med høy faktor hver dag, bruke klær som beskytter mot soleksponering og unngå bruk av andre legemidler som gir lysfølsomhet.

Legeinformasjonen bør oppfordre foreskrivere til å rapportere alvorlige bivirkninger og klinisk signifikante bivirkninger av spesiell interesse, inkludert:

- Lysfølsomhetsreaksjoner og hudutslett
- Leverfunksjonsforstyrrelser
- Legemiddelindusert leverskade
- Andre bivirkninger som foreskriver anser som klinisk signifikante

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Esbriet 267 mg filmdrasjerte tabletter
pirfenidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 267 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

90 tabletter

180 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

esbriet 267 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Esbriet 534 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 534 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

21 tabletter

90 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

esbriet 534 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Esbriet 801 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 801 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

90 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/667/011 90 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

esbriet 801 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE filmdrasjerte tabletter i blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Esbriet 267 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 267 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

1 blister med 21 filmdrasjerte tabletter (21 totalt)

2 blistere à 21 filmdrasjerte tabletter (42 totalt)

4 blistere à 21 filmdrasjerte tabletter (84 totalt)

8 blistere à 21 filmdrasjerte tabletter (168 totalt)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

esbriet 267 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE filmdrasjerte tabletter i blister multipakning 63 – (INKLUDERT BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Esbriet 267 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 267 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 63 (1 pakning med 1 blister à 21 og 1 pakning med 2 blistere à 21) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

esbriet 267 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE filmdrasjerte tabletter i blister multipakning 252 – (INKLUDERT BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Esbriet 267 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 267 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

Multipakning med 252 (3 pakninger med 4 blistere à 21) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

esbriet 267 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE filmdrasjerte tabletter i blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Esbriet 801 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 801 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

4 blistere à 21 filmdrasjerte tabletter (84 totalt)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

esbriet 801 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE filmdrasjerte tabletter i blister 252 multipakning (INKLUDERT BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Esbriet 801 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 801 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

Multipakning med 252 (3 pakninger med 4 blistere à 21) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

esbriet 801 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ETIKETT – INNERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Esbriet 267 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 267 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

21 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning, kan ikke selges separat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

esbriet 267 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ETIKETT – INNERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Esbriet 267 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 267 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

42 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning, kan ikke selges separat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

esbriet 267 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ETIKETT - INNERKARTONG FOR MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Esbriet 267 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 267 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

84 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning, kan ikke selges separat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

esbriet 267 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE ETIKETT – INNERKARTONG FOR MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Esbriet 801 mg filmdrasjerte tabletter
pirfenidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 801 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

84 filmdrasjerte tabletter. Del av en multipakning, kan ikke selges separat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN
--

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER
--

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

esbriet 801 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE
ETIKETT – BOKS 200 ML

1. LEGEMIDLETS NAVN

Esbriet 267 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 267 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

90 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Roche Registration GmbH

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/667/007

EU/1/11/667/008

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE
ETIKETT – BOKS 70 ML

1. LEGEMIDLETS NAVN

Esbriet 534 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 534 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

21 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Roche Registration GmbH

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/667/009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE
ETIKETT – BOKS 200 ML

1. LEGEMIDLETS NAVN

Esbriet 534 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 534 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

90 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Roche Registration GmbH

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/667/0010

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE
ETIKETT – BOKS 200 ML

1. LEGEMIDLETS NAVN

Esbriet 801 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 801 mg pirfenidon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

90 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Roche Registration GmbH

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/667/011

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERSTRIMLENE BLISTERSTRIMLER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Esbriet 267 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

2. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Roche Registration GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTERSTRIMLENE BLISTERSTRIMLER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Esbriet 801 mg filmdrasjerte tabletter

pirfenidon

2. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET



Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Esbriet 267 mg filmdrasjerte tabletter
Esbriet 534 mg filmdrasjerte tabletter
Esbriet 801 mg filmdrasjerte tabletter
pirfenidon

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Esbriet er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Esbriet
3. Hvordan du bruker Esbriet
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Esbriet
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Esbriet er og hva det brukes mot

Esbriet inneholder virkestoffet pirfenidon og brukes til behandling av idiopatisk lungefibrose (ILF) hos voksne.

ILF er en tilstand hvor lungevevet blir hovent og arrete over tid, noe som gjør det vanskelig å puste dypt. Det gjør det vanskelig for lungene å fungere som de skal. Esbriet bidrar til å redusere arrdannelse og hevelse i lungene, og gjør det lettere å puste bedre.

2. Hva du må vite før du bruker Esbriet

Bruk ikke Esbriet

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor virkestoffet eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du tidligere har hatt angioødem i forbindelse med bruk av pirfenidon, inkludert symptomer som hevelse i ansikt, lepper og/eller tunge, noe som kan være forbundet med pusteproblemer eller hvesing
- hvis du bruker et legemiddel som kalles fluvoksamin (brukes til behandling av depresjon og tvangslidelse)
- hvis du har alvorlig eller terminal leversykdom
- hvis du har alvorlig eller terminal nyresykdom som krever dialyse

Ikke ta Esbriet hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Esbriet

- Du kan bli mer følsom for sollys (lysfølsomhetsreaksjon) mens du tar Esbriet. Unngå sol (inkludert solarium) mens du tar Esbriet. Bruk solbeskyttelse daglig og dekk til armer, ben og hode for å redusere eksponering for sollys (se avsnitt 4: Mulige bivirkninger).
- Du bør ikke ta andre legemidler, som tetracyklinantibiotika (som doksykyklin), som kan gjøre deg mer følsom for sollys.
- Informer legen dersom du har nyreproblemer.
- Informer legen dersom du har lette til moderate leverproblemer.
- Du bør slutte å røyke før og under behandling med Esbriet. Sigarettøyking kan redusere virkningen av Esbriet.
- Esbriet kan gi svimmelhet og kronisk tretthet. Vær forsiktig dersom du skal delta i aktiviteter hvor du må være årvåken og ha god koordinasjon.
- Esbriet kan gi vekttap. Legen vil sjekke vekten din mens du tar dette legemidlet.
- Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapportert i forbindelse med behandling med Esbriet. Slutt å bruke Esbriet og kontakt lege umiddelbart hvis du merker noen av symptomene knyttet til disse alvorlige hudreaksjonene beskrevet i avsnitt 4.

Esbriet kan forårsake alvorlige leverskader som i noen tilfeller har vært dødelige. Du må ta en blodprøve før du begynner med Esbriet, hver måned de første 6 månedene og deretter hver 3. måned mens du tar dette legemidlet, for å sjekke om leveren fungerer som den skal. Det er viktig at du tar disse regelmessige blodprøvene så lenge du tar Esbriet.

Barn og ungdom

Esbriet skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Esbriet

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Dette er spesielt viktig dersom du bruker følgende legemidler, da de kan endre virkningen av Esbriet.

Legemidler som kan øke Esbriets bivirkninger:

- enoksacin (en type antibiotika)
- ciprofloksacin (en type antibiotika)
- amiodaron (brukes til behandling av visse typer hjertesykdom)
- propafenon (brukes til behandling av visse typer hjertesykdom)
- fluvoksamin (brukes til behandling av depresjon og tvangslidelse).

Legemidler som kan redusere Esbriets virkning:

- omeprazol (brukes til behandling av tilstander som fordøyelsesbesvær, gastroøsofageal refluks sykdom)
- rifampicin (en type antibiotika).

Inntak av Esbriet sammen med mat og drikke

Drikk ikke grapefruktjuice mens du tar dette legemidlet. Grapefrukt kan hindre at Esbriet virker som det skal.

Graviditet og amming

Som forsiktighetsregel, er det best å unngå bruk av Esbriet dersom du er gravid, planlegger å bli gravid eller tror at du kan være gravid. Risikoen for det ufødte barnet er ukjent.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar Esbriet hvis du ammer eller planlegger å amme. Det er ukjent om Esbriet går over i morsmelk. Hvis du ønsker å amme, vil legen snakke med deg om risiko og nytte ved å ta dette legemidlet mens du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør eller bruk maskiner hvis du er svimmel eller trett etter inntak av Esbriet.

Esbriet inneholder natrium

Esbriet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Esbriet

Behandling med Esbriet bør startes og overvåkes av spesialist med erfaring i diagnose og behandling av idiopatisk lungefibrose.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du vil vanligvis få legemidlet i økende doser som følger:

- de første 7 dagene tas én dose på 267 mg (1 gul tablett) 3 ganger daglig sammen med mat (totalt 801 mg/døgn)
- fra dag 8 til 14 tas én dose på 534 mg (2 gule tabletter eller 1 oransje tablett) 3 ganger daglig sammen med mat (totalt 1602 mg/døgn)
- fra dag 15 og videre (vedlikehold) tas én dose på 801 mg (3 gule tabletter eller 1 brun tablett) 3 ganger daglig sammen med mat (totalt 2403 mg/døgn).

Den anbefalte daglige vedlikeholdsdosen med Esbriet er 801 mg (3 gule tabletter eller 1 brun tablett) tre ganger daglig sammen med mat, totalt 2403 mg/døgn.

Svelg tablettene hele med vann, under eller etter et måltid for å redusere faren for bivirkninger som kvalme og svimmelhet. Oppsøk lege dersom symptomene fortsetter.

Dosereduksjon ved bivirkninger

Legen kan redusere dosen dersom du får bivirkninger som mageproblemer, hudreaksjoner på sollys eller solarium eller betydelige leverenzymforandringer.

Dersom du tar for mye av Esbriet

Kontakt omgående lege, apotek eller legevakt hvis du har fått i deg for mange tabletter, og ta med deg legemidlet.

Dersom du har glemt å ta Esbriet

Dersom du har glemt en dose, skal du ta den så snart du husker det. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Det skal gå minst 3 timer mellom hver dose. Du må ikke ta flere tabletter per dag enn det legen har bestemt.

Dersom du avbryter behandling med Esbriet

I noen situasjoner kan legen din anbefale deg å avbryte behandlingen med Esbriet. Hvis du av en eller annen årsak må slutte med Esbriet i mer enn 14 påfølgende dager, vil legen starte behandlingen på nytt med én dose på 267 mg 3 ganger daglig og gradvis øke til én dose på 801 mg 3 ganger daglig.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å ta Esbriet og oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du oppdager noen av de følgende symptomer eller tegn

- Hevelse i ansikt, lepper og/eller tunge, kløe, utslett, pustevansker eller piping i brystet, eller følelse av å skulle besvime, noe som kan være tegn på angioødem, en alvorlig allergisk reaksjon eller anafylaksi.

- Gulfarging av øyne eller hud, eller urinen blir mørk, eventuelt ledsaget av kløe i huden, smerter i øvre høyre del av mageregionen (abdomen), tap av appetitt, blødning eller at du lettere får blåmerker enn normalt, eller at du føler deg trett. Dette kan være tegn på unormal leverfunksjon og kan tyde på leverskade, som er en mindre vanlig bivirkning av Esbriet.
- Rødaktige ikke-forhøyede eller sirkulære flekker på overkroppen, ofte med sentrale blemmer, hudskalling, sår i munn, svelg, nese, kjønnsorganer og øyne. Disse alvorlige hudutslettene kan komme etter feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse).
- Utbredt utslett, høy kroppstemperatur og forstørrede lymfeknuter (DRESS syndrom eller legemiddeloverfølsomhet-syndrom).

Andre bivirkninger

Snakk med legen hvis du merker noen bivirkninger.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- infeksjoner i hals eller luftveiene til lungene og/eller bihulebetennelse
- kvalme
- mageproblemer som sure oppstøt, oppkast og forstoppelse
- diaré
- fordøyelsesbesvær og urolig mage
- vekttap
- nedsatt appetitt
- søvnvansker
- tretthet (fatigue)
- svimmelhet
- hodepine
- kortpustethet
- hoste
- leddsmerter.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- urinveisinfeksjoner
- søvnighet
- smaksforandringer
- hetetokter
- mageproblemer som oppblåsthet, magesmerter og ubehag, halsbrann og luft i magen
- blodprøver kan vise økte nivåer av leverenzymmer
- hudreaksjoner etter at du har vært utsatt for sol eller solarium
- hudproblemer som kløende hud, rød hud, tørr hud, hudutslett
- muskelsmerter
- svakhetsfølelse eller manglende energi
- brystmerter
- solforbrenning.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- lavt nivå av natrium i blodet. Dette kan forårsake hodepine, svimmelhet, forvirring, følelse av svakhet, muskelkramper eller kvalme og oppkast.
- blodprøver kan vise nedgang i hvite blodceller.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Esbriet

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på boksen, blisteret og esken etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Esbriet

267 mg tablett

Virkestoffet er pirfenidon. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 267 mg pirfenidon.

Andre innholdsstoffer er: mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium (se pkt. 2 «Esbriet inneholder natrium»), povidon K30, sillika, kolloidal vannfri, magnesiumstearat

Filmbrasjeringen består av: polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogol 3350, talkum, gult jernoksid (E172).

534 mg tablett

Virkestoffet er pirfenidon. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 534 mg pirfenidon.

Andre innholdsstoffer er: mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium (se pkt. 2 «Esbriet inneholder natrium»), povidon K30, sillika, kolloidal vannfri, magnesiumstearat

Filmbrasjeringen består av: polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogol 3350, talkum, gult jernoksid (E172) og rødt jernoksid (E172).

801 mg tablett

Virkestoffet er pirfenidon. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 801 mg pirfenidon.

Andre innholdsstoffer er: mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium (se pkt. 2 «Esbriet inneholder natrium»), povidon K30, sillika, kolloidal vannfri, magnesiumstearat

Filmbrasjeringen består av: polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogol 3350, talkum, rødt jernoksid (E172) og svart jernoksid (E172).

Hvordan Esbriet ser ut og innholdet i pakningen

267 mg tablett

Esbriet 267 mg filmdrasjerte tabletter er gule, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med "PFD".

Pakningene med bokser inneholder én boks med 90 tabletter eller to bokser som hver inneholder 90 tabletter (180 tabletter totalt).

Blisterpakningene inneholder 21, 42, 84 eller 168 filmdrasjerte tabletter og multipakningene inneholder 63 (startpakning til 2 ukers behandling 21+42) eller 252 (vedlikeholdspakning 3 x 84) filmdrasjerte tabletter.

534 mg tablett

Esbriet 534 mg filmdrasjerte tabletter er oransje, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med "PFD".

Pakningen inneholder enten én boks med 21 tabletter eller én boks med 90 tabletter.

801 mg tablett

Esbriet 801 mg filmdrasjerte tabletter er brune, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket med "PFD".

Pakningen med boks inneholder én boks med 90 tabletter.

Blisterpakningen inneholder 84 filmdrasjerte tabletter og multipakningen 252 (vedlikeholdspakning 3 x 84) filmdrasjerte tabletter.

Blisterstrimlene med 801 mg er merket med følgende symboler og forkortelser for ukedager, som en påminnelse om at dosen skal tas tre ganger daglig:



(soloppgang; morgendose)



(sol, midt på dagen-dose) og



(måne, kveldsdose).

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.