

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Esbriet 267 mg filmom obalené tablety
Esbriet 534 mg filmom obalené tablety
Esbriet 801 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 267 mg pirfenidónu.
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 534 mg pirfenidónu
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 801 mg pirfenidónu

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Esbriet 267 mg filmom obalené tablety sú žlté, oválne, približne 1,3 x 0,6 cm bikonvexné filmom obalené tablety s označením „PFD“.
Esbriet 534 mg filmom obalené tablety sú oranžové, oválne, približne 1,6 x 0,8 cm bikonvexné filmom obalené tablety s označením „PFD“.
Esbriet 801 mg filmom obalené tablety sú hnedé, oválne, približne 2 x 0,9 cm bikonvexné filmom obalené tablety s označením „PFD“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Esbriet je indikovaný dospelým na liečbu idiopatickej pľúcnej fibrózy (IPF).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Esbrietom majú začať a riadiť odborní lekári so skúsenosťami v diagnostike a liečbe IPF.

Dávkovanie

Dospelí

Po začatí liečby sa dávka má titrovať až po odporúčanú dennú dávku 2 403 mg/deň počas 14 dní takto:

- 1. až 7. deň: 267 mg dávka podávaná trikrát denne (801 mg/deň),
- 8. až 14. deň: 534 mg dávka podávaná trikrát denne (1 602 mg/deň),
- od 15. dňa: 801 mg dávka podávaná trikrát denne (2 403 mg/deň).

Odporúčaná udržiavacia denná dávka Esbrietu je 801 mg trikrát denne s jedlom, celkovo 2 403 mg/deň.

Dávka vyššia ako 2 403 mg/deň sa neodporúča nijakému pacientovi (pozri časť 4.9).

Pacienti, ktorí 14 a viac po sebe nasledujúcich dní vynechajú liečbu Esbrietom, majú znova začať liečbu úvodným 2-týždňovým režimom titrácie až po odporúčanú dennú dávku.

Pri prerušení liečby na menej ako 14 po sebe nasledujúcich dní sa dávka môže vrátiť k predchádzajúcej odporúčanej dennej dávke bez titrácie.

Úpravy dávky a iné dôležité činitele týkajúce sa bezpečného užívania

Gastrointestinálne udalosti: Pacientom, ktorí netolerujú liečbu v dôsledku gastrointestinálnych nežiaducich účinkov, je potrebné pripomenúť, aby liek užívali s jedlom. Ak symptómy pretrvávajú, dávka pirfenidónu sa môže znížiť na 267 mg - 534 mg, dva- až trikrát denne s jedlom, a dávka sa postupne môže znova zvyšovať až po odporúčanej dennú tolerovanú dávku. Ak symptómy pretrvávajú, pacienti môžu dostať inštrukcie na prerušenie liečby na jeden až dva týždne, aby symptómy ustúpili.

Fotosenzitívna reakcia alebo vyrážka: Pacientom, ktorí majú miernu až stredne závažnú fotosenzitívnu reakciu alebo vyrážku, je potrebné pripomenúť, aby denne používali krém s ochranným faktorom a aby sa vyhýbali expozícii slnku (pozri časť 4.4). Dávka pirfenidónu sa môže znížiť na 801 mg denne (267 mg trikrát denne). Ak vyrážka pretrváva po 7 dňoch, liečba Esbrietom sa má prerušiť na 15 dní. Dávka sa má potom znova postupne zvyšovať až po odporúčanej dennú dávku takým spôsobom, ako pri kumulatívnom stupňovaní dávky.

Pacientov, ktorí majú závažnú fotosenzitívnu reakciu alebo vyrážku, je potrebné informovať, aby prerušili liečbu a vyhľadali lekársku pomoc (pozri časť 4.4). Ak rozhodne lekár, Esbriet sa po odznení vyrážky môže začať znova užívať a dávka sa opäť môže postupne zvyšovať až po odporúčanej dennú dávku.

Funkcia pečene: V prípade výrazného zvýšenia hladiny alanínaminotransferázy a/alebo aspartátaminotransferázy (ALT/AST) so zvýšením bilirubínu alebo bez zvýšenia bilirubínu sa má dávka pirfenidónu prispôsobiť alebo liečba prerušiť podľa usmernení uvedených v časti 4.4.

Osobitné skupiny pacientov

Starší

U pacientov starších vo veku 65 rokov a viac nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (t. j. triedy A a B podľa Childa-Pugha). Keďže sa u niektorých jedincov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene môže zvýšiť plazmatická hladina pirfenidónu, je pri liečbe Esbrietom v tejto skupine pacientov potrebná obozretnosť. Liečba Esbrietom sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene alebo v terminálnom štádiu ochorenia pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Esbriet sa má používať s obozretnosťou u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl 30-50 ml/min). Liečba Esbrietom sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl <30 ml/min.) alebo pri ochorení obličiek v terminálnom štádiu vyžadujúcom dialýzu (pozri časti 4.3 a 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie Esbrietu sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu IPF.

Spôsob podávania

Esbriet sa užíva perorálne. Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou. Užíva sa s jedlom, aby sa znížila možnosť výskytu nauzey a závratov (pozri časti 4.8 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- V anamnéze angioedém po liečbe pirfenidónom (pozri časť 4.4).
- Súbežné použitie fluvoxamínu (pozri časť 4.5).
- Závažná porucha funkcie pečene alebo ochorenie pečene v terminálnom štádiu (pozri časti 4.2 a 4.4).
- Závažná porucha funkcie obličiek (CrCl <30 ml/min.) alebo ochorenie obličiek v terminálnom štádiu vyžadujúce dialýzu (pozri časti 4.2 a 5.2).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri užívaní

Funkcia pečene

U pacientov liečených Esbrietom boli často hlásené zvýšenia transamináz. Testy funkcií pečene (ALT, AST a bilirubín) sa majú vykonať pred začatím liečby Esbrietom, v mesačných intervaloch počas prvých 6 mesiacov a potom každé tri mesiace (pozri časť 4.8).

U pacientov, ktorí majú po začatí liečby Esbrietom zvýšenú hladinu aminotransferázy > 3 až < 5 x ULN bez zvýšenia hladiny bilirubínu a bez príznakov alebo prejavov poškodenia pečene vyvolaného liekom, sa majú vylúčiť iné príčiny a pacient má byť pozorne sledovaný. Zvážiť sa má ukončenie liečby inými liekmi spojenými s toxicitou pečene. Ak je to klinicky vhodné, dávka Esbrietu sa má znížiť alebo liečba prerušiť. Keď sú výsledky testov na funkciu pečene v referenčnom rozpätí, dávka Esbrietu sa môže znova postupne zvyšovať až po odporúčanú dennú tolerovanú dávku.

Poškodenie pečene vyvolané liekom

Zvýšenia AST a ALT boli menej často spojené so súčasným zvýšením hladiny bilirubínu. Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady závažného poškodenia pečene vyvolaného liekom vrátane ojedinelých prípadov s fatálnym výsledkom (pozri časť 4.8).

U pacientov, ktorí hlásia príznaky, ktoré môžu poukazovať na poškodenie pečene, vrátane únavy, anorexie, diskomfortu v pravom hornom brušnom kvadrante, tmavého moču alebo žltacky, sa má okrem odporúčaného pravidelného monitorovania testov funkcií pečene urobiť rýchle klinické vyšetrenie a vykonanie testov funkcií pečene.

Ak má pacient zvýšenú hladinu aminotransferázy > 3 až < 5 x ULN sprevádzanú hyperbilirubinémiou alebo klinické prejavy a príznaky poškodenia pečene, liečba Esbrietom sa má natrvalo ukončiť a pacient nemá liek znova užívať.

Ak má pacient zvýšenú hladinu aminotransferázy ≥ 5 x ULN, liečba Esbrietom sa má natrvalo ukončiť a pacient nemá liek znova užívať.

Porucha funkcie pečene

V prípade jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (t. j. trieda B podľa Childa-Pugha) sa expozícia pirfenidónu zvýšila o 60 %. Esbriet sa má používať obozretne u pacientov s existujúcou ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (t. j. triedy A a B podľa Childa-Pugha) vzhľadom na možnú zvýšenú expozíciu pirfenidónu. Pacienti majú byť pozorne sledovaní z hľadiska prejavov toxicity, najmä ak súbežne užívajú známy inhibítor CYP1A2 (pozri časti 4.5 a 5.2). Esbriet sa neskúmal u jedincov s ťažkou poruchou funkcie pečene a nesmie sa používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Fotosenzitívna reakcia alebo vyrážka

Počas liečby Esbrietom sa pacienti majú vyhýbať vystaveniu priamemu slnečnému žiareniu (vrátane horského slnka) alebo takéto vystavenie minimalizovať. Pacientov je potrebné informovať, aby denne používali krém s ochranným faktorom, nosili odev, ktorý chráni pred slnkom a aby sa vyhýbali iným liekom, o ktorých je známe, že spôsobujú fotosenzitivitu. Pacientov treba informovať, aby svojmu lekárovi nahlásili symptómy fotosenzitívnej reakcie alebo vyrážky. Závažné fotosenzitívne reakcie sú menej časté. V prípade miernej až závažnej fotosenzitívnej reakcie alebo vyrážky môže byť nevyhnutné upraviť dávku alebo dočasne prerušiť liečbu (pozri časť 4.2).

Závažné kožné reakcie

Po uvedení lieku na trh boli v súvislosti s liečbou Esbrietom hlásené Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a lieková reakcia s eozinofíliou a so systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, Esbriet sa má okamžite vysadiť. Ak sa u pacienta pri užívaní Esbrietu vyvinuli SJS, TEN alebo DRESS, liečba Esbrietom sa nesmie znova začať a má sa natrvalo ukončiť.

Angioedém/Anafylaxia

V súvislosti s použitím Esbrietu po uvedení na trh boli hlásené prípady angioedému (v niektorých prípadoch závažného), ako je opuch tváre, pier a/alebo jazyka, ktoré môžu súvisieť s ťažkosťami s dýchaním alebo s pískavým dýchaním. Boli prijaté aj hlásenia o anafylaktických reakciách. Preto pacienti, u ktorých sa objavia prejavy alebo príznaky angioedému alebo závažných alergických reakcií po podaní Esbrietu, musia okamžite prerušiť liečbu. Pacienti s angioedémom alebo so závažnými alergickými reakciami sa musia liečiť podľa zásad štandardnej zdravotnej starostlivosti. Esbriet sa nesmie používať u pacientov, ktorí majú v anamnéze angioedém alebo precitlivenosť spôsobenú Esbrietom (pozri časť 4.3).

Závraty

U pacientov užívajúcich Esbriet boli hlásené závraty. Pacienti majú preto vedieť, ako reagujú na tento liek, skôr než začnú vykonávať činnosti vyžadujúce duševnú bdelosť alebo koordináciu (pozri časť 4.7). V klinických štúdiách prebehla u väčšiny pacientov, u ktorých sa prejavili závraty, jedna udalosť a väčšina udalostí ustúpila v priemere počas 22 dní. Ak závraty neustúpia alebo ak sa zhorší ich závažnosť, môže byť potrebné prispôbiť dávku alebo dokonca prerušiť liečbu Esbrietom.

Únava

U pacientov užívajúcich Esbriet bola hlásená únava. Pacienti preto majú vedieť, ako reagujú na tento liek, skôr než začnú vykonávať činnosti vyžadujúce duševnú bdelosť alebo koordináciu (pozri časť 4.7).

Úbytok hmotnosti

U pacientov liečených Esbrietom bol hlásený úbytok hmotnosti (pozri časť 4.8). Lekári majú sledovať hmotnosť pacienta a v prípade potreby podporiť zvýšenie príjmu kalórií, ak sa úbytok hmotnosti považuje za klinicky významný.

Hyponatriémia

U pacientov liečených Esbrietom bola hlásená hyponatriémia (pozri časť 4.8). Keďže príznaky hyponatriémie môžu byť nepatrné a maskované prítomnosťou sprievodných ochorení, odporúča sa pravidelné monitorovanie príslušných laboratórnych parametrov, najmä v prípade evokujúcich prejavov a príznakov, ako sú nauzea, bolesti hlavy alebo závraty.

Sodík

Esbriet obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Približne 70 - 80 % pirfenidónu sa metabolizuje prostredníctvom CYP1A2 s menším príspevkom iných izoenzýmov CYP vrátane CYP2C9, 2C19, 2D6 a 2E1.

Konzumácia grapefruitového džúsu je spojená s inhibíciou CYP1A2 a počas liečby pirfenidónom sa jej pacienti majú vyhýbať.

Fluvoxamín a inhibítory CYP1A2

V štúdií fázy 1 viedlo súbežné podávanie Esbrietu a fluvoxamínu (silný inhibítor CYP1A2 s inhibičnými účinkami na iné izoenzýmy CYP [CYP2C9, 2C19 a 2D6]) u nefajčiarov k 4-násobnému zvýšeniu expozície pirfenidónu.

Esbriet je kontraindikovaný u pacientov, ktorí súbežne užívajú fluvoxamín (pozri časť 4.3). Fluvoxamín sa má pred začatím liečby Esbrietom vysadiť a počas liečby Esbrietom sa nemá užívať vzhľadom na znížený klírens pirfenidónu. Počas liečby pirfenidónom je potrebné vyhnúť sa ďalšej liečbe, ktorá inhibuje CYP1A2 a jeden alebo viac iných izoenzýmov CYP, ktoré sa podieľajú na metabolizme pirfenidónu (napr. CYP2C9, 2C19 a 2D6).

Extrapolácie podmienok *in vitro* a *in vivo* naznačujú, že silné a selektívne inhibítory CYP1A2 (napr. enoxacín) môžu zvýšiť expozíciu pirfenidónu približne 2- až 4-násobne. Ak sa nedá vyhnúť súbežnému použitiu Esbrietu so silným a selektívnym inhibítorom CYP1A2, dávka pirfenidónu sa má znížiť na 801 mg denne (267 mg trikrát denne). Pacientov treba pozorne sledovať z hľadiska výskytu nežiaducich reakcií spojených s liečbou Esbrietom. Ak je to potrebné, vysaďte Esbriet (pozri časti 4.2 a 4.4).

Súčasné podávanie Esbrietu a 750 mg ciprofloxacínu (stredne silný inhibítor CYP1A2) zvyšovalo expozíciu pirfenidónu o 81 %. Ak je podávanie ciprofloxacínu v dávkach 750 mg dvakrát denne potrebné, dávku pirfenidónu treba znížiť na 1 602 mg denne (534 mg trikrát denne). Esbriet treba podávať s opatnosťou, ak je ciprofloxacín podávaný v dávkach 250 mg alebo 500 mg raz alebo dvakrát denne.

Esbriet sa má užívať obozretne u pacientov liečených inými stredne silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. amiodarón, propafenón).

Mimoriadna obozretnosť je tiež potrebná, keď sa inhibítory CYP1A2 používajú súbežne so silnými inhibítormi jedného alebo viacerých ďalších izoenzýmov CYP, ktoré sa podieľajú na metabolizme pirfenidónu, ako je CYP2C9 (napr. amiodarón, flukonazol), 2C19 (napr. chloramfenikol) a 2D6 (napr. fluoxetín, paroxetín).

Fajčenie cigariet a induktory CYP1A2

Interakčná štúdia fázy 1 hodnotila vplyv fajčenia cigariet (induktor CYP1A2) na farmakokinetiku pirfenidónu. Expozícia pirfenidónu u fajčiarov bola 50 % v porovnaní s expozíciou u nefajčiarov. Fajčenie môže indukovať tvorbu pečenevých enzýmov, a teda zvyšovať klírens lieku a znižovať expozíciu. Počas liečby Esbrietom je potrebné vyhýbať sa súbežnému užívaniu silných induktorov CYP1A2 vrátane fajčenia na základe pozorovaného vzťahu medzi fajčením cigariet a potenciálom indukovať CYP1A2. Pacientom sa má odporučiť, aby prestali užívať silné induktory CYP1A2 a aby pred liečbou a počas liečby pirfenidónom nefajčili.

V prípade stredne silných induktorov CYP1A2 (napr. omeprazol) môže súbežné užitie teoreticky viesť k zníženiu plazmatickej hladiny pirfenidónu.

Súbežné podávanie liekov, ktoré účinkujú ako silné induktory CYP1A2 a iných izoenzýmov CYP podieľajúcich sa na metabolizme pirfenidónu (napr. rifampicín), môže viesť k výraznému zníženiu plazmatickej hladiny pirfenidónu. Týmto liekom je potrebné vyhnúť sa vždy, keď je to možné.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití Esbrietu u gravidných žien.

U zvierat dochádza k prieniku pirfenidónu a/alebo jeho metabolitov cez placentu s možnosťou hromadenia pirfenidónu a/alebo jeho metabolitov v amniotickej tekutine.

Pri vysokých dávkach ($\geq 1\,000$ mg/kg/deň) sa u potkanov pozorovalo predĺženie gestácie a zníženie životaschopnosti plodov.

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Esbrietu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa pirfenidón alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie pirfenidónu a/alebo jeho metabolitov do mlieka s možnosťou hromadenia pirfenidónu a/alebo jeho metabolitov v mlieku (pozri časť 5.3). Riziko pre dojčené dieťa sa nedá vylúčiť.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu Esbrietom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby Esbrietom pre matku.

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozoroval nežiaduci vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Esbriet môže spôsobiť závraty a únavu, čo môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pri výskyte týchto príznakov majú byť preto pacienti opatrní pri vedení vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

K najčastejšie hláseným nežiaducim reakciám počas klinických štúdií skúmajúcich Esbriet v dávke 2 403 mg/deň v porovnaní s placebom patrila nauzea (32,4 % v porovnaní s 12,2 %), vyrážka (26,2 % v porovnaní so 7,7 %), hnačka (18,8 % v porovnaní so 14,4 %), únava (18,5 % v porovnaní s 10,4 %), dyspepsia (16,1 % v porovnaní s 5,0 %), znížená chuť do jedla (20,7 % v porovnaní s 8,0 %), bolesť hlavy (10,1 % v porovnaní so 7,7 %) a fotosenzitívna reakcia (9,3 % v porovnaní s 1,1 %).

Súhrn nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke

Bezpečnosť Esbrietu sa hodnotila v klinických štúdiách zahŕňajúcich 1 650 dobrovoľníkov a pacientov. Viac ako 170 pacientov bolo testovaných v nezaslepených štúdiách dlhšie ako päť rokov a niektorí až do 10 rokov.

Tabuľka 1 uvádza nežiaduce reakcie hlásené s frekvenciou ≥ 2 % u 623 pacientov užívajúcich Esbriet v odporúčanej dávke 2 403 mg/deň v troch súhrnných pivotných štúdiách fázy 3. Nežiaduce reakcie hlásené v období po uvedení lieku na trh sú tiež uvedené v tabuľke 1. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a v každej skupine frekvencií [veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$)]

až < 1/10), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až < 1/100), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až < 1/1 000)], neznáme (z dostupných údajov)] sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie podľa MedDRA	
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	infekcia horných dýchacích ciest
Časté	infekcia močových ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Menej časté	agranulocytóza ¹
Poruchy imunitného systému	
Menej časté	angioedém ¹
Neznáme	anafylaxia ¹
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	úbytok hmotnosti; znížená chuť do jedla
Menej časté	hyponatriémia ¹
Psychické poruchy	
Veľmi časté	nespavosť
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	bolesť hlavy; závraty
Časté	somnolencia; dysgeúzia; letargia
Poruchy ciev	
Časté	návaly tepla
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté	dyspnoe; kašeľ
Časté	produktívny kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	dyspepsia; nauzea; hnačka; gastroezofágová refluxová choroba; vracanie; zápcha
Časté	abdominálna distenzia; abdominálny diskomfort; abdominálna bolesť; bolesť v hornej časti brucha; žalúdočný diskomfort; gastritída; flatulencia
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté	zvýšená hladina ALT; zvýšená hladina AST; zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy
Menej časté	zvýšená hladina celkového bilirubínu v sére v kombinácii so zvýšenou hladinou ALT a AST ¹ , poškodenie pečene vyvolané liekom ²
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	vyrážka
Časté	fotosenzitívna reakcia; pruritus; erytém; suchá koža; erytematózna vyrážka; makulárna vyrážka; svrbíaca vyrážka
Neznáme	Stevensov-Johnsonov syndróm ¹ ; toxická epidermálna nekrolýza ¹ , lieková reakcia s eozinofíliou a so systémovými príznakmi (DRESS) ¹
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	artralgia
Časté	myalgia

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie podľa MedDRA	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	únava
Časté	asténia; bolesť na hrudníku iná ako srdcová
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Časté	Popálenina od slnka

1. Identifikované v rámci dohľadu po uvedení lieku na trh (pozri časť 4.4)
2. Počas pozorovania po uvedení lieku na trh boli identifikované prípady závažného poškodenie pečene vyvolaného liekom, vrátane prípadov s fatálnym výsledkom (pozri časti 4.3, 4.4).

Analýzy súhrnných klinických skúšaní u pacientov s IPF upravené vzhľadom na expozíciu potvrdili, že profil bezpečnosti a znášanlivosti Esbrietu u pacientov s IPF v pokročilom štádiu ochorenia (n = 366) sa zhoduje s profilom stanoveným u pacientov s IPF, ktorí nie sú v pokročilom štádiu ochorenia (n = 942).

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Znížená chuť do jedla

Počas pivotných klinických skúšaní boli prípady zníženej chuti do jedla ľahko zvládnuteľné a spravidla neboli spojené s významnými následkami. Menej často boli prípady zníženej chuti do jedla spojené s významným úbytkom hmotnosti s potrebou lekárskej intervencie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Existuje málo klinických skúseností s predávkovaním. Zdravým dospelým dobrovoľníkom sa počas 12 dní opakovane podávali postupne zvyšované dávky pirfenidónu až do celkovej dávky 4 806 mg/deň vo forme šiestich 267 mg kapsúl trikrát denne. Nežiaduce reakcie boli mierne, prechodné a zhodovali sa s najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami na pirfenidón.

V prípade podozrenia na predávkovanie sa má poskytnúť podporná lekárska starostlivosť vrátane sledovania vitálnych známk a pozorného sledovania klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, iné imunosupresíva, kód ATC: L04AX05

Mechanizmus účinku pirfenidónu sa ešte celkom nestanovil. Z existujúcich údajov však vyplýva, že pirfenidón v rôznych systémoch *in vitro* a v živočíšnych modeloch pľúcnej fibrózy (fibróza vyvolaná bleomycínom a transplantáciou) prejavuje antifibrotické a protizápalové vlastnosti.

IPF je chronické fibrotické a zápalové ochorenie pľúc ovplyvnené syntézou a uvoľňovaním prozápalových cytokínov vrátane tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF- α) a interleukínu-1- β (IL-1 β) a zistilo sa, že pirfenidón znižuje hromadenie zápalových buniek ako reakciu na rôzne podnety.

Pirfenidón tlmí proliferáciu fibroblastov, tvorbu bielkovín a cytokínov spojených s fibrózou a zvýšenú biosyntézu a hromadenie mimobunkového matrix ako reakciu na cytokínové rastové faktory, ako je napríklad transformujúci rastový faktor beta (TGF- β) a rastový faktor odvodený z krvných doštičiek (PDGF).

Klinická účinnosť

Klinická účinnosť Esbrietu sa skúmala v štyroch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách fázy 3 kontrolovaných placebom u pacientov s IPF. Tri z týchto štúdií fázy 3 (PIPF-004, PIPF-006 a PIPF-016) boli mnohonárodné a jedna štúdia (SP3) sa uskutočnila v Japonsku.

Štúdie PIPF-004 a PIPF-006 porovnávali liečbu Esbrietom v dávke 2 403 mg/deň s placebom. Tieto štúdie boli takmer rovnaké, pokiaľ ide o dizajn, s niekoľkými výnimkami vrátane skupiny, v ktorej sa podávala stredne veľká dávka (1 197 mg/deň), v štúdii PIPF-004. V oboch štúdiách sa liečba podávala trikrát denne minimálne počas 72 týždňov. Primárnym cieľovým ukazovateľom v oboch štúdiách bola zmena hodnoty úsilnej vitálnej kapacity (Forced Vital Capacity, FVC), vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 72. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou. V kombinovanej populácii zo štúdií PIPF-004 a PIPF-006 liečenej dávkou 2 403 mg/deň, pozostávajúcej z celkovo 692 pacientov, bol medián východiskovej hodnoty FVC na úrovni 73,9 % referenčnej hodnoty v skupine s Esbrietom a 72,0 % referenčnej hodnoty v skupine s placebom (rozpätie: 50 – 123 % a 48 – 138 % v uvedenom poradí) a medián východiskovej hodnoty merania difúznej kapacity pľúc CO (Carbon Monoxide Diffusing Capacity, DL_{CO}) bol na úrovni 45,1 % referenčnej hodnoty v skupine s Esbrietom a 45,6 % referenčnej hodnoty v skupine s placebom (rozpätie: 25 – 81 % a 21 – 94 % v uvedenom poradí). V štúdii PIPF-004 mali 2,4 % pacientov v skupine s Esbrietom a 2,1 % pacientov v skupine s placebom východiskovú hodnotu FVC pod 50 % referenčnej hodnoty a/alebo východiskovú hodnotu DL_{CO} pod 35 % referenčnej hodnoty. V štúdii PIPF-006 malo 1,0 % pacientov v skupine s Esbrietom a 1,4 % pacientov v skupine s placebom východiskovú hodnotu FVC pod 50 % referenčnej hodnoty a/alebo východiskovú hodnotu DL_{CO} pod 35 % referenčnej hodnoty.

V štúdii PIPF-004 bol pokles hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 72. týždni liečby v porovnaní s východiskovou hodnotou významne menší u pacientov užívajúcich Esbriet (N = 174) v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (N = 174; p = 0,001, poradová (rank) analýza kovariancie - ANCOVA). Pri liečbe Esbrietom sa tiež dosiahol významne menší pokles hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 24. týždni (p = 0,014), v 36. týždni (p < 0,001), v 48. týždni (p < 0,001) a v 60. týždni (p < 0,001) v porovnaní s východiskovou hodnotou. V 72. týždni sa pokles hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, o ≥ 10 % (čo je prahová hodnota poukazujúca na riziko úmrtia na IPF) v porovnaní s východiskovou hodnotou zaznamenal u 20 % pacientov užívajúcich Esbriet v porovnaní s 35 % pacientmi užívajúcimi placebo (tabuľka 2).

Tabuľka 2 Vyhodnotenie zmeny hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 72. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou v štúdii PIPF-004, podľa kategórií		
	Pirfenidón 2 403 mg/deň (N = 174)	Placebo (N = 174)
Pokles o ≥ 10 % alebo úmrtie alebo transplantácia pľúc	35 (20 %)	60 (34 %)
Pokles o menej ako 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Žiadny pokles (zmena FVC > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Napriek tomu, že podľa vopred špecifikovanej poradovej (rank) ANCOVA nebol medzi pacientmi užívajúcimi Esbriet a pacientmi užívajúcimi placebo žiadny rozdiel z hľadiska zmeny vzdialenosti prejdenej v šesťminútovom teste chôdzou (six minute walk test, 6MWT) v 72. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou, v *ad hoc* analýze sa zistilo skrátenie vzdialenosti prejdenej v 6MWT

o ≥ 50 m u 37 % pacientov užívajúcich Esbriet v porovnaní so 47 % pacientmi užívajúcimi placebo v štúdií PIPF-004.

V štúdií PIPF-006 sa pri liečbe Esbrietom (N = 171) v porovnaní s placebom (N = 173) nedosiahol menší pokles hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 72. týždni liečby v porovnaní s východiskovou hodnotou ($p = 0,501$). Pri liečbe Esbrietom sa však dosiahol menší pokles hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 24. týždni ($p < 0,001$), v 36. týždni ($p = 0,011$) a v 48. týždni ($p = 0,005$) v porovnaní s východiskovou hodnotou. V 72. týždni sa pokles hodnoty FVC o ≥ 10 % zaznamenal u 23 % pacientov užívajúcich Esbriet a u 27 % pacientov užívajúcich placebo (tabuľka 3).

Tabuľka 3 Vyhodnotenie zmeny hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 72. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou v štúdií PIPF-006, podľa kategórií		
	Pirfenidón 2 403 mg/deň (N = 171)	Placebo (N = 173)
Pokles o ≥ 10 % alebo úmrtie alebo transplantácia pľúc	39 (23 %)	46 (27 %)
Pokles o menej ako 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Žiadny pokles (zmena FVC > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

V štúdií PIPF-006 bolo skrátenie vzdialenosti prejdenej v 6MWT v 72. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou významne menšie pri liečbe Esbrietom v porovnaní s placebom ($p < 0,001$, poradová (rank) ANCOVA). V *ad hoc* analýze sa okrem toho zistilo skrátenie vzdialenosti prejdenej v 6MWT o ≥ 50 m u 33 % pacientov užívajúcich Esbriet v porovnaní so 47 % pacientov užívajúcimi placebo v štúdií PIPF-006.

V súhrnnej analýze prežívania v štúdiách PIPF-004 a PIPF-006 bola miera mortality v skupine užívajúcej Esbriet v dávke 2 403 mg/deň 7,8 % v porovnaní s 9,8 % pri užívaní placebo (HR 0,77 [95 % IS, 0,47 - 1,28]).

Štúdiá PIPF-016 porovnávala liečbu Esbrietom 2 403 mg/deň s placebom. Liek sa podával trikrát denne počas 52 týždňov. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola zmena hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 52. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou. U celkovo 555 pacientov bol medián východiskovej hodnoty FVC na úrovni 68 % referenčnej hodnoty (rozpätie: 48 - 91 %) a medián východiskovej hodnoty DL_{CO} na úrovni 42 % referenčnej hodnoty (rozpätie: 27 - 170 %). Dve percentá pacientov mali východiskovú hodnotu FVC pod 50 % referenčnej hodnoty a 21 % pacientov malo východiskovú hodnotu DL_{CO} pod 35 % referenčnej hodnoty.

V štúdií PIPF-016 bol pokles hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 52. týždni liečby v porovnaní s východiskovou hodnotou významne menší u pacientov užívajúcich Esbriet (N = 278) v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (N = 277; $p < 0,000001$, poradová (rank) ANCOVA). Pri liečbe Esbrietom sa tiež dosiahol významne menší pokles hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 13. týždni ($p < 0,000001$), v 26. týždni ($p < 0,000001$) a v 39. týždni ($p = 0,000002$) v porovnaní s východiskovou hodnotou. V 52. týždni sa pokles hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, o ≥ 10 % v porovnaní s východiskovou hodnotou alebo úmrtie zaznamenali u 17 % pacientov užívajúcich Esbriet v porovnaní s 32 % pacientmi užívajúcimi placebo (tabuľka 4).

Tabuľka 4 Vyhodnotenie zmeny hodnoty FVC, vyjadrenej v percentách z referenčnej hodnoty, v 52. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou v štúdií PIPF-016, podľa kategórií		
	Pirfenidón 2 403 mg/deň (N = 278)	Placebo (N = 277)
Pokles o ≥ 10 % alebo úmrtie	46 (17 %)	88 (32 %)
Pokles o menej ako 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Žiadny pokles (zmena FVC > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

V štúdií PIPF-016 bolo skrátenie vzdialenosti prejdenej v 6MWT v 52. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou významne menšie u pacientov užívajúcich Esbriet v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo ($p = 0,036$, poradová (rank) ANCOVA); skrátenie vzdialenosti prejdenej v 6MWT o ≥ 50 m sa zistilo u 26 % pacientov užívajúcich Esbriet v porovnaní s 36 % pacientov užívajúcich placebo.

Vo vopred špecifikovanej, súhrnnej analýze štúdií PIPF-016, PIPF-004 a PIPF-006 bola celková mortalita v 12. mesiaci v skupine užívajúcej Esbriet v dávke 2 403 mg/deň významne nižšia (3,5 %, 22 zo 623 pacientov) v porovnaní s placebom (6,7 %, 42 zo 624 pacientov), čo viedlo k zníženiu rizika celkovej mortality počas prvých 12 mesiacov o 48 % (HR 0,52 [95 % IS, 0,31 - 0,87], $p = 0,0107$, log-rank test).

Štúdia (SP3) s japonskými pacientmi porovnávala pirfenidón v dávke 1 800 mg/deň (porovnateľná s dávkou 2 403 mg/deň podávanou v americkej a európskej populácii zo štúdie PIPF-004/006, a to v prepočte na telesnú hmotnosť) s placebom (pirfenidón: N = 110, placebo: N=109). Pri liečbe pirfenidónom sa dosiahol významne menší priemerný pokles vitálnej kapacity (VC) v 52. týždni (primárny cieľový ukazovateľ) v porovnaní s placebom ($-0,09 \pm 0,02$ l pri pirfenidóne v porovnaní s $-0,16 \pm 0,02$ l pri placebe, $p = 0,042$).

Pacienti s IPF s pokročilým poškodením pľúcnych funkcií

V súhrnnej post-hoc analýze štúdií PIPF-004, PIPF-006 a PIPF-016 sa v populácii s pokročilou IPF ($n = 170$) s východiskovou hodnotou FVC < 50 % referenčnej hodnoty a/alebo východiskovou hodnotou DL_{CO} < 35 % referenčnej hodnoty zistil pokles hodnoty FVC za rok o -150,9 ml u pacientov užívajúcich Esbriet ($n = 90$) v porovnaní s -277,6 ml u pacientov užívajúcich placebo ($n = 80$).

V MA29957, čo je podporné 52-týždňové, multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované klinické skúšanie fázy IIb u pacientov s IPF s pokročilým poškodením pľúcnych funkcií (DL_{CO} < 40 % referenčnej hodnoty) a s vysokým rizikom rozvoja pľúcnej hypertenzie 3. stupňa, sa u 89 pacientov liečených Esbrietom v monoterapii zaznamenal pokles hodnoty FVC podobný poklesu zistenému u pacientov liečených Esbrietom v post-hoc analýze súhrnných klinických skúšaní fázy 3 PIPF-004, PIPF-006 a PIPF-016.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Esbrietom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s IPF (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Podávanie kapsúl Esbrietu s jedlom vedie k veľkému zníženiu C_{max} (o 50 %) a k menšiemu vplyvu na AUC v porovnaní s užívaním lieku bez jedla. Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 801 mg zdravým starším dospelým dobrovoľníkom (vo veku 50 - 66 rokov) s jedlom sa rýchlosť absorpcie

pirfenidónu spomalila, kým AUC po podaní lieku s jedlom predstavovala približne 80 - 85 % hodnoty AUC pozorovanej po podaní lieku nalačno. Pri porovnávaní 801 mg tablety s tromi 267 mg kapsulami sa preukázala bioekvivalencia, keď sa podávali nalačno. Keď sa podávali s jedlom, 801 mg tableta splnila kritériá bioekvivalencie na základe meraní AUC v porovnaní s kapsulami, zatiaľ čo 90 % intervaly spoľahlivosti pre C_{max} (108,26 % - 125,60 %) mierne prekročili hornú hranicu štandardných medzných hodnôt bioekvivalencie (90% IS: 80,00 % -125,00 %). Vplyv jedla na AUC pirfenidónu po perorálnom podaní bol medzi tabletou a kapsulami zhodný. V porovnaní s podaním nalačno, viedlo podanie ktorejkoľvek z uvedených liekových foriem s jedlom k zníženiu C_{max} pirfenidónu, pričom pri tablete Esbrietu bolo zníženie C_{max} mierne nižšie (o 40 %) ako pri kapsulách Esbrietu (o 50 %). U jedincov, ktorí užívali liek s jedlom, sa pozoroval znížený výskyt nežiaducich udalostí (nauzea a závraty) v porovnaní so skupinou, ktorá užívala liek nalačno. Odporúča sa preto podávať Esbriet s jedlom, aby sa znížil výskyt nauzey a závratov.

Absolútna biologická dostupnosť pirfenidónu u ľudí sa nestanovila.

Distribúcia

Pirfenidón sa viaže na ľudské plazmatické bielkoviny, najmä na sérový albumín. Celková priemerná väzba je od 50 % do 58 % v koncentráciách pozorovaných v klinických štúdiách (1 až 100 µg/ml). Priemerný zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave po perorálnom podaní je približne 70 l, z čoho vyplýva, že distribúcia pirfenidónu do tkanív je nízka.

Biotransformácia

Približne 70–80 % pirfenidónu sa metabolizuje prostredníctvom CYP1A2 s menším príspevom iných izoenzymov CYP vrátane CYP2C9, 2C19, 2D6 a 2E1. *In vitro* údaje naznačujú určitý farmakologicky relevantný účinok hlavného metabolitu (5-karboxy-pirfenidón) v koncentráciách vyšších ako maximálne plazmatické koncentrácie u pacientov s IPF. Môže to byť klinicky relevantné u pacientov so stredne ťažkou poruchou obličiek, keď je zvýšená plazmatická expozícia 5-karboxy-pirfenidónu.

Eliminácia

Zdá sa, že perorálny klírens pirfenidónu je mierne satureovateľný. V štúdiu s opakovanými dávkami skúmajúcej dávkové rozmedzie u zdravých starších dospelých, ktorým sa podávali dávky od 267 mg do 1 335 mg trikrát denne, bol priemerný klírens znížený približne o 25 % pri dávke vyššej ako 801 mg trikrát denne. Po podaní jednorazovej dávky pirfenidónu zdravým starším dospelým bol priemerný zdanlivý terminálny polčas eliminácie približne 2,4 hodiny. Približne 80 % perorálne podanej dávky pirfenidónu sa vylúči močom do 24 hodín po podaní dávky. Väčšina (> 95 %) pirfenidónu sa vylúči vo forme metabolitu 5-karboxy-pirfenidónu a menej ako 1 % pirfenidónu sa vylúči močom v nezmenenej forme.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika pirfenidónu a metabolitu 5-karboxy-pirfenidónu sa porovnávala u jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) a u jedincov s normálnou funkciou pečene. Výsledky ukázali, že u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bolo priemerné zvýšenie expozície pirfenidónu po jednorazovej dávke pirfenidónu 801 mg (3 x 267 mg kapsula) 60 %. Pirfenidón sa má používať obozretne u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a pacienti musia byť pozorne sledovaní z hľadiska prejavov toxicity, najmä keď súbežne užívajú známy inhibítor CYP1A2 (pozri časti 4.2 a 4.4). Esbriet je kontraindikovaný pri ťažkej poruche pečene a pri ochorení pečene v terminálnom štádiu (pozri časti 4.2 a 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Vo farmakokinetike pirfenidónu sa u jedincov s ľahkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek nepozorovali klinicky významné rozdiely v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek. Materská látka sa predominantne metabolizuje najmä na 5-karboxy-pirfenidón. Priemer (SD) AUC_{0-∞}

5-karboxy-pirfenidónu bol významne vyšší u pacientov v skupine so stredne ťažkou ($p = 0,009$) a ťažkou ($p < 0,0001$) poruchou funkcie obličiek v porovnaní so skupinou s normálnou funkciou obličiek; 100 (26,3) mg•h/l a 168 (67,4) mg•h/l v porovnaní s 28,7 (4,99) mg•h/l.

Skupina s poruchou funkcie obličiek	Štatistika	AUC _{0-∞} (mg•h/l)	
		Pirfenidón	5-karboxy-pirfenidón
normálna n=6	Priemer (SD) Medián (25.–75.)	42,6 (17,9) 42,0 (33,1–55,6)	28,7 (4,99) 30,8 (24,1–32,1)
ľahká n=6	Priemer (SD) Medián (25.–75.)	59,1 (21,5) 51,6 (43,7–80,3)	49,3 ^a (14,6) 43,0 (38,8–56,8)
stredne ťažká n=6	Priemer (SD) Medián (25.–75.)	63,5 (19,5) 66,7 (47,7–76,7)	100 ^b (26,3) 96,3 (75,2–123)
ťažká n=6	Priemer (SD) Medián (25.–75.)	46,7 (10,9) 49,4 (40,7–55,8)	168 ^c (67,4) 150 (123–248)

AUC_{0-∞} = plocha pod krivkou pre plazmatickú koncentráciu v rovnovážnom stave

^ap-hodnota oproti normálu = 1,00 (párové porovnanie Bonferroniho testom)

^bp-hodnota oproti normálu = 0,009 (párové porovnanie Bonferroniho testom)

^cp-hodnota oproti normálu < 0,0001 (párové porovnanie Bonferroniho testom)

Expozícia 5-karboxy-pirfenidónu sa zvyšuje u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek 3,5-násobne alebo viaczásobne. Klinicky relevantná farmakodynamická aktivita metabolitu u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nemôže byť vylúčená. U pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek, ktorí užívajú pirfenidón, nie je potrebná úprava dávkovania. Pirfenidón sa má používať s obozretnosťou u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Použitie pirfenidónu je kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl <30ml/min.) alebo pri ochorení obličiek v terminálnom štádiu vyžadujúcom dialýzu (pozri časti 4.2 a 4.3).

Populačné farmakokinetické analýzy zo 4 štúdií so zdravými dobrovoľníkmi alebo jedincami s poruchou funkcie obličiek a jednej štúdie u pacientov s IPF nepreukázali klinicky významný vplyv veku, pohlavia alebo telesných proporcií na farmakokinetiku pirfenidónu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní sa pozorovalo zvýšenie hmotnosti pečene u myši, potkanov a psov, ktoré bolo často sprevádzané centrilobulárnou hypertrofiou pečene. Po ukončení liečby sa stav vrátil do normálu. V štúdiách karcinogenicity na potkanoch a myšiach sa pozoroval zvýšený výskyt tumorov pečene. Tieto zistenia týkajúce sa pečene sú konzistentné s indukciou pečenevých mikrozomálnych enzýmov, čo je účinok, ktorý sa nepozoroval u pacientov užívajúcich Esbriet. Tieto zistenia sa nepovažujú za relevantné pre ľudí.

U potkaních samíc, ktorým sa podávala dávka 1 500 mg/kg/deň, čo bol 37-násobok dávky pre človeka, teda 2 403 mg/deň, sa pozorovalo štatisticky významné zvýšenie výskytu tumorov maternice. Z výsledkov mechanistických štúdií vyplýva, že výskyt tumorov maternice je pravdepodobne spojený s dlhodobou nerovnováhou pohlavných hormónov sprostredkovaných dopamínom, čo u potkanov zahŕňa endokrinný mechanizmus špecifický pre druh, ktorý sa u ľudí nevyskytuje.

Reprodukčné toxikologické štúdie nepreukázali nežiaduce účinky na plodnosť samcov alebo samíc potkanov, ani na postnatálny vývin potomstva a nezistil sa nijaký dôkaz teratogenity u potkanov (1 000 mg/kg/deň) alebo králikov (300 mg/kg/deň). U zvierat dochádza k prechodu pirfenidónu a/alebo jeho metabolitov cez placentu s možnosťou hromadenia pirfenidónu a/alebo jeho metabolitov

v amniotickej tekutine. Pri vysokých dávkach (≥ 450 mg/kg/deň) mali potkany dlhší estrálny cyklus a vysoký výskyt nepravidelných cyklov. Pri vysokých dávkach ($\geq 1\,000$ mg/kg/deň) sa u potkanov vyskytovala predĺžená gestácia a plody mali zníženú životaschopnosť. Štúdie na laktujúcich potkanoch naznačujú, že pirfenidón a/alebo jeho metabolity sa vylučujú do mlieka s potenciálnym hromadením pirfenidónu a/alebo jeho metabolitov v mlieku.

Na základe štandardných testov sa nezískal nijaký dôkaz o mutagénnom alebo genotoxickom účinku pirferidónu a pri testovaní expozície UV sa nezistil mutagénny účinok. Pri testovaní pod expozíciou UV bol pirferidón pozitívny vo fotoklastogénnom teste pľúcnych buniek čínskeho škrečka.

V prípade morčiat sa po perorálnom podaní pirferidónu a pri expozícii svetlu UVA/UVB pozorovala fototoxická a podráždenie. Závažnosť fototoxických lézií sa minimalizovala použitím ochrany proti slnku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah tablety

mikrokryštalická celulóza,
sodná soľ kroskarmelózy,
povidón K30,
bezvodý koloidný oxid kremičitý,
magnéziumstearát

Filmový obal:

polyvinylalkohol,
oxid titaničitý (E171),
makrogol 3350,
mastenec,
267 mg tableta
žltý oxid železitý (E172)
534 mg tableta
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
801 mg tableta
červený oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

267 mg tableta a 801 mg tableta
3 roky pre blistre.
4 roky pre fľaše.

534 mg tableta
2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s detským bezpečnostným a poistným uzáverom so závitom.

Veľkosti balenia

267 mg filmom obalené tablety

1 fľaša obsahujúca 90 filmom obalených tabliet

2 fľaše, každá s obsahom 90 filmom obalených tabliet (spolu 180 filmom obalených tabliet)

534 mg filmom obalené tablety

1 fľaša obsahujúca 21 filmom obalených tabliet

1 fľaša obsahujúca 90 filmom obalených tabliet

801 mg filmom obalené tablety

1 fľaša obsahujúca 90 filmom obalených tabliet

PVC/Aclar/PCTFE blister z hliníkovej fólie

Veľkosti balenia

267 mg filmom obalené tablety

1 blister s obsahom 21 filmom obalených tabliet (spolu 21)

2 blistre, každý s obsahom 21 filmom obalených tabliet (spolu 42)

4 blistre, každý s obsahom 21 filmom obalených tabliet (spolu 84)

8 blistrov, každý s obsahom 21 filmom obalených tabliet (spolu 168)

Balenie na úvodnú 2-týždňovú liečbu: multibalenie s obsahom 63 (1 balenie s obsahom 1 blister po 21 a 1 balenie s obsahom 2 blistre po 21) filmom obalených tabliet

Balenie na udržiavaciu liečbu: multibalenie s obsahom 252 (3 balenia, každý s obsahom 4 blistre po 21) filmom obalených tabliet

801 mg filmom obalené tablety

4 blistre, každý s obsahom 21 filmom obalených tabliet (spolu 84)

Balenie na udržiavaciu liečbu: multibalenie s obsahom 252 (3 balenia, každý s obsahom 4 blistre po 21) filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. februára 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 08. septembra 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods.7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby pri uvedení lieku na trh všetci lekári, u ktorých sa očakáva, že budú Esbriet predpisovať, dostali informačný balík pre lekárov obsahujúci:

- informáciu o lieku (súhrn charakteristických vlastností lieku),
- informáciu pre lekárov (kontrolný zoznam bezpečnosti),
- informáciu pre pacientov (písomná informácia pre používateľa)

Kontrolný zoznam o bezpečnosti Esbrietu má obsahovať tieto kľúčové prvky týkajúce sa funkcie pečene, poškodenia pečene vyvolaného liekom a fotosenzitivity:

Funkcia pečene, poškodenie pečene vyvolané liekom

- Esbriet je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene alebo s ochorením pečene v terminálnom štádiu.
- Počas liečby Esbrietom sa môže vyskytnúť zvýšenie sérovej hladiny transamináz.
- Je potrebné sledovať testy na funkciu pečene pred začatím liečby Esbrietom a potom v pravidelných intervaloch.
- U každého pacienta, ktorý má zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov, je potrebné pozorné sledovanie s príslušným prispôbením dávky alebo ukončením liečby.
- Okamžite urobiť klinické vyšetrenie a vykonať testy funkcií pečene u pacientov, u ktorých sa vyvinú prejavy a príznaky poškodenia pečene.

Fotosenzitivita

- Pacienti majú byť informovaní o tom, že Esbriet sa spája s fotosenzitívnymi reakciami a že sa musia dodržiavať preventívne opatrenia.
- Pacientom sa odporúča, aby sa vyhýbali expozícii priamemu slnečnému žiareniu alebo aby takúto expozíciu obmedzili (vrátane horského slnka).
- Pacientov treba informovať, aby denne používali krém s ochranným faktorom, aby nosili odev, ktorý chráni pred slnkom, a aby sa vyhýbali iným liekom, o ktorých je známe, že spôsobujú fotosenzitivitu.

Informácia pre lekárov má povzbudiť lekárov predpisujúcich liek, aby hlásili závažné nežiaduce reakcie a klinicky významné nežiaduce liekové reakcie vyžadujúce osobitnú pozornosť vrátane:

- fotosenzitívnych reakcií a kožných vyrážok,
- abnormálnych výsledkov testov na funkciu pečene,
- poškodenia pečene vyvolaného liekom,
- akýchkoľvek ďalších klinicky významných nežiaducich liekových reakcií podľa uváženia lekára predpisujúceho liek.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Esbriet 267 mg filmom obalené tablety

pirfenidón

2. LIEČIVO

Jedna tableta obsahuje 267 mg pirfenidónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

90 tabliet

180 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

esbriet 267 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Esbriet 534 mg filmom obalené tablety

pirfenidón

2. LIEČIVO

Jedna tableta obsahuje 534 mg pirfenidónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

21 tabliet

90 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

esbriet 534 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATULEKA****1. NÁZOV LIEKU**

Esbriet 801 mg filmom obalené tablety

pirfenidón

2. LIEČIVO

Jedna tableta obsahuje 801 mg pirfenidónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

90 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/667/011 90 tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

esbriet 801 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA – filmom obalené tablety v blistri

1. NÁZOV LIEKU

Esbriet 267 mg filmom obalené tablety

pirfenidón

2. LIEČIVO

Jedna tableta obsahuje 267 mg pirfenidónu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

1 blister s obsahom 21 filmom obalených tabliet (spolu 21)

2 blistre, každý s obsahom 21 filmom obalených tabliet (spolu 42)

4 blistre, každý s obsahom 21 filmom obalených tabliet (spolu 84)

8 blistrov, každý s obsahom 21 filmom obalených tabliet (spolu 168)

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

esbriet 267 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA – filmom obalené tablety v blistri multibalenie 63 – (s blue-boxom)

1. NÁZOV LIEKU

Esbriet 267 mg filmom obalené tablety

pirfenidón

2. LIEČIVO

Jedna tableta obsahuje 267 mg pirfenidónu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Multibalenie: 63 (1 balenie s obsahom 1 blister po 21 a 1 balenie s obsahom 2 blistre po 21) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

esbriet 267 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA – filmom obalené tablety v blistri, multibalenie 252 – (s blue-boxom)

1. NÁZOV LIEKU

Esbriet 267 mg filmom obalené tablety

pirfenidón

2. LIEČIVO

Jedna tableta obsahuje 267 mg pirfenidónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Multibalenie s obsahom 252 (3 balenia, každý s obsahom 4 blistre po 21) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

esbriet 267 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATULEKA – filmom obalené tablety v blistri****1. NÁZOV LIEKU**

Esbriet 801 mg filmom obalené tablety

pirfenidón

2. LIEČIVO

Jedna tableta obsahuje 801 mg pirfenidónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

4 blistre, každý s obsahom 21 filmom obalených tabliet (spolu 84)

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

esbriet 801 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEKA – filmom obalené tablety v blistri, 252 multibalenie (s blue-boxom)

1. NÁZOV LIEKU

Esbriet 801 mg filmom obalené tablety

pirfenidón

2. LIEČIVO

Jedna tableta obsahuje 801 mg pirfenidónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Multibalenie s obsahom 252 (3 balenia, každý s obsahom 4 blistre po 21) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

esbriet 801 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ETIKETA – PROSTREDNÁ ŠKATUEKA MULTIBALENIA (bez blue-boxu)

1. NÁZOV LIEKU

Esbriet 267 mg filmom obalené tablety

pirfenidón

2. LIEČIVO

Jedna tableta obsahuje 267 mg pirfenidónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

21 filmom obalených tabliet. Jednotlivé časti multibalenia sa nemôžu predávať samostatne

5. SPÔSOB A CESTA/CESTY PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

esbriet 267 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ETIKETA – PROSTREDNÁ ŠKATUEKA MULTIBALENIA (bez blue-boxu)

1. NÁZOV LIEKU

Esbriet 267 mg filmom obalené tablety

pirfenidón

2. LIEČIVO

Jedna tableta obsahuje 267 mg pirfenidónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

42 filmom obalených tabliet. Jednotlivé časti multibalenia sa nemôžu predávať samostatne

5. SPÔSOB A CESTA/CESTY PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

esbriet 267 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ETIKETA – PROSTREDNÁ ŠKATUEKA MULTIBALENIA (bez blue-boxu)

1. NÁZOV LIEKU

Esbriet 267 mg filmom obalené tablety

pirfenidón

2. LIEČIVO

Jedna tableta obsahuje 267 mg pirfenidónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

84 filmom obalených tabliet. Jednotlivé časti multibalenia sa nemôžu predávať samostatne

5. SPÔSOB A CESTA/CESTY PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/667/017
252 tablet (3 x8 4)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

esbriet 267 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ETIKETA – PROSTREDNÁ ŠKATUEKA MULTIBALENIA (bez blue-boxu)

1. NÁZOV LIEKU

Esbriet 801 mg filmom obalené tablety

pirfenidón

2. LIEČIVO

Jedna tableta obsahuje 801 mg pirfenidónu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

84 filmom obalených tabliet. Jednotlivé časti multibalenia sa nemôžu predávať samostatne

5. SPÔSOB A CESTA/CESTY PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

esbriet 801 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**ETIKETA – Fľaša 200 ml****1. NÁZOV LIEKU**

Esbriet 267 mg filmom obalené tablety

pirfenidón

2. LIEČIVO

Jedna tableta obsahuje 267 mg pirfenidónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

90 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Roche Registration GmbH

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/667/007

EU/1/11/667/008

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**ETIKETA – FLAŠA 70 ml****1. NÁZOV LIEKU**

Esbriet 534 mg filmom obalené tablety

pirfenidón

2. LIEČIVO

Jedna tableta obsahuje 534 mg pirfenidónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

21 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Roche Registration GmbH

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/667/009

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**ETIKETA – Fľaša 200 ml****1. NÁZOV LIEKU**

Esbriet 534 mg filmom obalené tablety

pirfenidón

2. LIEČIVO

Jedna tableta obsahuje 534 mg pirfenidónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

90 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Roche Registration GmbH

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/667/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ KÓD – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ KÓD – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**ETIKETA – Fľaša 200 ml****1. NÁZOV LIEKU**

Esbriet 801 mg filmom obalené tablety

pirfenidón

2. LIEČIVO

Jedna tableta obsahuje 801 mg pirfenidónu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

90 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Roche Registration GmbH

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/667/011

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PRETLAČOVACÍCH PÁSOCH PRETLAČOVACIE PÁSY
--

1. NÁZOV LIEKU

Esbriet 267 mg filmom obalené tablety

pirfenidón

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Roche Registration GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PRETLAČOVACÍCH PÁSOCH
PRETLAČOVACIE PÁSY**

1. NÁZOV LIEKU

Esbriet 801 mg filmom obalené tablety
pirfenidón

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Roche Registration GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ



Po. Ut. St. Št. Pi. So. Ne.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa
Esbriet 267 mg filmom obalené tablety
Esbriet 534 mg filmom obalené tablety
Esbriet 801 mg filmom obalené tablety
pirfenidón

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Esbriet a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Esbriet
3. Ako užívať Esbriet
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Esbriet
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Esbriet a na čo sa používa

Esbriet obsahuje liečivo pirfenidón a používa sa na liečbu idiopatickej pľúcnej fibrózy (IPF) u dospelých.

IPF je stav, pri ktorom tkanivá v pľúcach opúchajú a časom sa vytvára zjazvenie, v dôsledku čoho je sťažené hlboké dýchanie. Pľúca preto nepracujú primerane. Esbriet pomáha zmierniť zjazvenie a opuch v pľúcach a umožňuje lepšie dýchanie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Esbriet

Neužívajte Esbriet

- ak ste alergický na pirfenidón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak sa u vás v minulosti vyskytol angioedém po použití pirfenidónu vrátane príznakov, ako sú opuch tváre, pier a/alebo jazyka, ktoré môžu súvisieť s ťažkosťami s dýchaním alebo s pískavým dýchaním,
- ak užívate liek fluvoxamín (používa sa na liečbu depresie a obsedantno-kompulzívnej poruchy [OCD]),
- ak máte závažné ochorenie pečene alebo ochorenie pečene v konečnom štádiu,
- ak máte závažné ochorenie obličiek alebo ochorenie obličiek v konečnom štádiu vyžadujúce dialýzu.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, neužívajte Esbriet. Ak si nie ste niečím istý, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Esbriet, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- Pri užívaní Esbrietu sa môže prejavovať väčšia citlivosť na slnečné žiarenie (fotosenzitívna reakcia); pri užívaní Esbrietu sa vyhýbajte slnku (vrátane horského slnka); denne používajte krém s ochranným faktorom a zahaľte si ruky, nohy a hlavu, aby ste znížili vystavenie sa slnečnému žiareniu (pozri časť 4: Možné vedľajšie účinky).
- Neužívajte iné lieky, napríklad tetracyklínové antibiotiká (doxycyklín), v dôsledku ktorých môžete byť citlivejší na slnečné žiarenie.
- Ak máte problémy s obličkami, oznámte to svojmu lekárovi.
- Ak máte mierne až stredne závažné problémy s pečeňou, oznámte to svojmu lekárovi.
- Pred liečbou Esbrietom a počas liečby nefajčite; fajčenie cigariet môže znížiť účinok Esbrietu.
- Esbriet môže spôsobiť závraty a únavu; ak musíte vykonávať činnosti, ktoré si vyžadujú bdelosť a koordinovanosť, buďte obozretný.
- Esbriet môže spôsobiť úbytok hmotnosti; počas užívania tohto lieku bude lekár sledovať vašu hmotnosť.
- V súvislosti s liečbou Esbrietom boli hlásené Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza a reakcia na liek s eozinofíliou a so systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS). Ak spozorujete ktorýkoľvek z príznakov súvisiacich s týmito závažnými kožnými reakciami opísanými v časti 4, prestaňte užívať Esbriet a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Esbriet môže spôsobiť vážne problémy s pečeňou a niektoré prípady boli smrteľné. Predtým ako začnete užívať Esbriet, budete musieť podstúpiť krvné testy; počas užívania tohto lieku sa krvné testy budú vykonávať počas prvých 6 mesiacov v mesačných intervaloch a potom každé 3 mesiace na kontrolu náležitého fungovania pečene. Kým užívate Esbriet, je dôležité, aby sa tieto krvné testy vykonávali pravidelne.

Deti a dospievajúci

Nedávajte Esbriet deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Esbriet

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Je to mimoriadne dôležité, ak užívate ďalej uvedené lieky, pretože môžu zmeniť účinok Esbrietu.

Lieky, ktoré môžu zvýšiť vedľajšie účinky Esbrietu:

- enoxacín (typ antibiotika),
- ciprofloxacín (typ antibiotika),
- amiodarón (používa sa na liečbu niektorých srdcových ochorení),
- propafenón (používa sa na liečbu niektorých srdcových ochorení),
- fluvoxamín (používa sa na liečbu depresie a obsedantno-kompulzívnej poruchy (OCD)).

Lieky, ktoré môžu znížiť účinok Esbrietu:

- omeprazol (používa sa na liečbu stavov ako zlé trávenie a gastroezofágová refluxová choroba),
- rifampicín (typ antibiotika).

Esbriet a jedlo a nápoje

Pri užívaní tohto lieku nepite grapefruitový džús. Grapefruit môže brániť náležitému účinku Esbrietu.

Tehotenstvo a dojčenie

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Esbrietu, ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, keďže potenciálne riziko pre nenarodené dieťa (plod) nie je známe.

Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Esbriet. Nie je známe, či sa Esbriet vylučuje do materského mlieka. Ak sa rozhodnete dojčiť, váš lekár vás bude informovať o rizikách a prínosoch užívania tohto lieku počas dojčenia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nevedzte vodiť alebo neobsluhujte stroje, ak máte závraty alebo ak cítite po užití Esbrietu únavu.

Esbriet obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Esbriet

Liečbu Esbrietom má začať a riadiť odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe IPF.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Liek budete zvyčajne dostávať vo zvyšujúcich sa dávkach takto:

- počas prvých 7 dní užívajte 267 mg dávku (1 žltá tableta) trikrát denne s jedlom (celkovo 801 mg/deň),
- od 8. do 14. dňa užívajte 534 mg dávku (2 žlté tablety alebo 1 oranžová tableta) trikrát denne s jedlom (celkovo 1 602 mg/deň),
- od 15. dňa užívajte (udržiavacu) 801 mg dávku (3 žlté tablety alebo 1 hnedá tableta) trikrát denne s jedlom (celkovo 2 403 mg/deň).

Odporúčaná udržiavacia denná dávka Esbrietu je 801 mg (3 žlté tablety alebo 1 hnedá tableta) trikrát denne s jedlom, celkovo 2 403 mg/deň.

Tablety prehĺtajte celé a zapite vodou počas jedla alebo po jedle, aby ste znížili riziko vedľajších účinkov, ako napríklad nauzeu (napínanie na vracanie) a závraty. Ak príznaky pretrvávajú, vyhľadajte lekára.

Zníženie dávky v dôsledku vedľajších účinkov

Lekár vám môže znížiť dávku, ak trpíte vedľajšími účinkami, ako sú žalúdočné problémy, akékoľvek kožné reakcie na slnečné žiarenie alebo horské slnko alebo významné zmeny v pečeneových enzýmoch.

Ak užijete viac Esbrietu, ako máte

Ak ste užili viac tabliet, ako ste mali, ihneď vyhľadajte svojho lekára, lekárnika alebo najbližšiu pohotovosť a vezmite si váš liek so sebou.

Ak zabudnete užiť Esbriet

Ak ste zabudli užiť dávku, užite ju ihneď, ako si spomeniete. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Medzi jednotlivými dávkami musia uplynúť najmenej 3 hodiny. Neužívajte denne viac tabliet, ako vám prepísal váš lekár.

Ak prestanete užívať Esbriet

V niektorých prípadoch vám váš lekár môže odporučiť prestať užívať Esbriet. Ak z nejakého dôvodu musíte prestať užívať Esbriet na viac ako 14 po sebe nasledujúcich dní, váš lekár znova začne liečbu 267 mg dávkou trikrát denne a túto dávku bude postupne zvyšovať na 801 mg dávku trikrát denne.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov alebo prejavov, prestaňte Esbriet užívať a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc

- Opuch tváre, pier a/alebo jazyka, svrbenie, žihľavka, ťažkosti s dýchaním alebo sipot alebo pocit na omdlenie, čo sú prejavy angioedému, závažnej alergickej reakcie alebo anafylaxie.
- Žltnutie očí alebo kože alebo tmavý moč, prípadne sprevádzané svrbením kože, bolesťou v pravej hornej časti žalúdka (brucha), stratou chuti do jedla, krvácaním alebo tvorbou modrín ľahšie ako zvyčajne alebo pocitom únavy. Môžu to byť prejavy abnormálnej funkcie pečene a môžu naznačovať poškodenie pečene, čo je menej častý vedľajší účinok Esbrietu.
- Červenkasté nevystupujúce alebo okrúhle fľaky na trupe, často s pľuzgiermi v strede, olupovanie kože, vriedky v ústach, hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a v očiach. Týmto závažným kožným vyrážkam môže predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke (Stevens-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza).
- Rozsiahla vyrážka, vysoká telesná teplota a zväčšené lymfatické uzliny (syndróm DRESS alebo syndróm precitlivenosti na liek).

Medzi ďalšie vedľajšie účinky môžu patriť

Povedzte svojmu lekárovi ak spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):

- infekcie hrdla alebo dýchacích ciest prechádzajúce do pľúc a/alebo sinusitída (zápal prínosových dutín),
- napínanie na vracanie (nauzea),
- žalúdočné problémy, napríklad reflux kyseliny, vracanie a zápcha,
- hnačka,
- zlé trávenie alebo žalúdočné ťažkosti,
- úbytok hmotnosti,
- znížená chuť do jedla,
- problémy so spánkom,
- únava,
- závraty,
- bolesť hlavy,
- dýchavičnosť,
- kašeľ,
- bolesť kĺbov.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):

- infekcie močového mechúra,
- ospalosť,
- zmeny vnímania chuti,
- návaly tepla,
- žalúdočné problémy, napríklad nadúvanie, bolesť brucha a brušná nepohoda, pálenie záhy a plynatosť,
- krvné testy môžu preukázať zvýšené hladiny pečeňových enzýmov,
- kožné reakcie po pobyte na slnku alebo po použití horského slnka,
- kožné problémy, napríklad svrbenie kože, sčervenanie kože alebo červená koža, suchá koža, kožná vyrážka,
- bolesť svalov,
- pocit slabosti alebo nedostatku energie,
- bolesť v hrudníku,
- popálenina od slnka.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):

- nízke hladiny sodíka v krvi. To môže spôsobiť bolesť hlavy, závrat, zmätenosť, slabosť, svalové kŕče alebo nevoľnosť a vracanie.
- krvné testy môžu ukázať pokles počtu bielych krviniek.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Esbriet

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení fľaše a na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Esbriet obsahuje

267 mg tablety

Liečivo je pirfenidón. Jedna filmom obalená tableta obsahuje 267 mg pirfenidónu.

Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy (pozri časť 2 „Esbriet obsahuje sodík“), povidón K30, bezvodý koloidný oxid kremičitý, magnéziumstearát.

Filmový obal je zložený z: polyvinylalkoholu, oxidu titaničitého (E171), makrogolu 3350, mastenca, žltého oxidu železitého (E172).

534 mg tablety

Liečivo je pirfenidón. Jedna filmom obalená tableta obsahuje 534 mg pirfenidónu.

Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy (pozri časť 2 „Esbriet obsahuje sodík“), povidón K30, bezvodý koloidný oxid kremičitý, magnéziumstearát.

Filmový obal je zložený z: polyvinylalkoholu, oxidu titaničitého (E171), makrogolu 3350, mastenca, žltého oxidu železitého (E172) a červeného oxidu železitého (E172).

801 mg tablety

Liečivo je pirfenidón. Jedna filmom obalená tableta obsahuje 801 mg pirfenidónu.

Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy (pozri časť 2 „Esbriet obsahuje sodík“), povidón K30, bezvodý koloidný oxid kremičitý, magnéziumstearát.

Filmový obal je zložený z: polyvinylalkoholu, oxidu titaničitého (E171), makrogolu 3350, mastenca, červeného oxidu železitého (E172) a čierneho oxidu železitého (E172).

Ako vyzerá Esbriet a obsah balenia

267 mg tablety

Esbriet 267 mg filmom obalené tablety sú žlté, oválne, dvojito vypuklé, filmom obalené tablety s označením „PFD“.

Fľaškové balenie obsahuje jednu fľašu obsahujúcu 90 tabliet alebo dve fľaše, z ktorých každá obsahuje 90 tabliet (celkovo 180 tabliet).

Blistrové balenie obsahuje 21, 42, 84 alebo 168 filmom obalených tabliet a multibalenie obsahuje 63 (úvodné balenie na 2-týždňovú liečbu 21+42) alebo 252 (pokračovacie balenie 3x84) filmom obalených tabliet.

534 mg tablety

Esbriet 534 mg filmom obalené tablety sú oranžové, oválne, dvojito vypuklé, filmom obalené tablety s označením „PFD“.

Fľaškové balenie obsahuje buď jednu fľašu obsahujúcu 21 tabliet, alebo jednu fľašu obsahujúcu 90 tabliet.

801 mg tablety

Esbriet 801 mg filmom obalené tablety sú hnedé, oválne, dvojito vypuklé, filmom obalené tablety s označením „PFD“.

Fľaškové balenie obsahuje jednu fľašu obsahujúcu 90 tabliet.

Blistrové balenie obsahuje 84 filmom obalených tabliet a multibalenie obsahuje 252 (pokračovacie balenie 3x84) filmom obalených tabliet.

Každé 801 mg blisterové pretlačovacie pásy sú označené týmito symbolmi a skratkami dní v týždni, ako pripomienka na užitie dávky trikrát denne:

 (východ slnka:ranná dávka)  (slnko: denná dávka) a  (mesiac:večerná dávka).

Po. Ut. St. Št. Pi. So. Ne.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Magyarország

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.