

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Esbriet 267 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 267 mg pirfenidono.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė)

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Esbriet gydomi suaugusieji, sergantys lengva arba vidutinio sunkumo idiopatine plaučių fibroze (IPF).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

Suaugusiesiems

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

- nuo 1-os iki 7-os dienos: po vieną kapsulę tris kartus per parą (801 mg per parą);
- nuo 8-os iki 14-os dienos: po dvi kapsules tris kartus per parą (1 602 mg per parą);
- nuo 15-os dienos: po tris kapsules tris kartus per parą (2 403 mg per parą).

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

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

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

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

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

Virškinimo trakto reiškiniai. Pacientams, kurie dėl nepageidaujamo poveikio virškinimo traktui netoleruoja šio vaisto terapijos, reikia priminti, kad jie šį vaistinį preparatą vartotų valgio metu.

Simptomams neišnykus, pirfenidono dozę galima sumažinti iki 1–2 kapsulių (267–534 mg) skiriant du arba tris kartus per parą, vartojant valgio metu, dozę pakartotinai didinant iki rekomenduojamos paros

dozės, atsižvelgiant į tai, kaip preparatas toleruojamas. Jeigu simptomai neišnyksta, pacientams galima nurodyti nutraukti gydymą šiuo preparatu vienai ar dviem savaitėms, kad simptomai išnyktų.

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

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

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

Specialios populiacijos

Senyvi pacientai

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

Kepenų veiklos sutrikimai

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

Inkstų veiklos sutrikimai

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

Vaikų populiacija

Esbriet nėra skirtas vaikų populiacijai IPF indikacijai.

Vartojimo metodas

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

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai
- Praeityje buvusi angioedema, pasireiškusi vartojant pifrenidoną (žr. 4.4 skyrių)
- Tuo pačiu metu vartojamas fluvoksaminas (žr. 4.5 skyrių)
- Sunkus kepenų veiklos sutrikimas arba paskutinės stadijos kepenų liga (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius)
- Sunkus inkstų veiklos sutrikimas (kreatinino klirensas <30 ml/min.) arba paskutinės stadijos inkstų liga, dėl kurios pacientui reikia taikyti dializę (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kepenų veikla

Gauta pranešimų apie pacientams, kuriems taikyta preparato Esbriet terapija, nustatytą >3 kartus viršutinę normos ribą (VNR) viršijantį ALT ir AST aktyvumą. Retai jie buvo siejami su tuo pat metu padidėjusia bendrojo bilirubino koncentracija kraujo serume. Prieš pradėdant gydymą Esbriet, pirmus šešis gydymo mėnesius kas mėnesį, o vėliau – kas tris mėnesius reikia tirti paciento kepenų veiklą (ALT, AST ir bilirubiną) (žr. 4.8 skyrių). Reikšmingai padidėjus kepenų aminotransferazės aktyvumui, reikia koreguoti Esbriet dozę arba nutraukti gydymą, atsižvelgiant į toliau pateikiamas rekomendacijas. Pacientams, kuriems gydymo metu nustatytas padidėjęs ALT, AST aktyvumas ar bilirubino koncentracija, gali tekti koreguoti preparato dozes taip, kaip nurodyta toliau.

Rekomendacijos padidėjus ALT ir (arba) AST aktyvumui

Jeigu pradėjus Esbriet terapiją, pacientui nustatomas >3 ir ≤5 kartus VNR viršijantis aminotransferazės aktyvumas, gydymą vaistiniais preparatais, kurie gali turėti neigiamos įtakos, reikia nutraukti (atmetus kitas priežastis) ir atidžiai stebėti pacientą. Jeigu atsižvelgiant į klininius rodiklius tai galima padaryti, reikia sumažinti Esbriet dozę arba pertraukti gydymą šiuo preparatu. Kepenų veiklos tyrimų rezultatams susinormalizavus, Esbriet dozę galima vėl didinti iki rekomenduojamos paros dozės, jeigu paciento organizmas ją toleruoja.

Jeigu pacientui nustatomas ≤5 kartus VNR viršijantis aminotransferazės aktyvumas ir susiję simptomai arba hiperbilirubinemija, gydymą Esbriet reikia nutraukti ir pacientui pakartotinai nebeskirti šio preparato.

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

Kepenų veiklos sutrikimai

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

Įsijautrinimo šviesai reakcija ir išbėrimas

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

Angioedema

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

Svaigulys

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

Nuovargis

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

Svorio mažėjimas

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

Fluvoksaminas ir CYP1A2 inhibitoriai

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

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

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

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

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

Taip pat ypatingo atidumo reikia gydant pacientus, kurie tuo pačiu metu vartoja CYP1A2 inhibitorių ir stiprių vieno ar kelių kitų pifrenidono metabolizme dalyvaujančių CYP izofermentų inhibitorių, pvz.,

inhibitorių, veikiančių CYP2C9 (pvz., amjodaroną, flukonazolą), 2C19 (pvz., chloramfenikolį) ir 2D6 (pvz., fluoksetiną, paroksetiną).

Cigarečių rūkymas ir CYP1A2 induktoriai

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

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie Esbriet vartojimą nėščioms moterims nėra.

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

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

Žindymas

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

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

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

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

anoreksija (11,4 % ir 3,5 %), galvos skausmas (10,1 % ir 7,7 %) ir įsijautrinimo šviesai reakcija (9,3 % ir 1,1 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

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

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

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijų atvejai pagal organų sistemų klases ir MedDRA dažni	
Infekcijos ir infestacijos	
Dažni	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija.
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Reti	Agranulocitozė ¹
Imuninės sistemos sutrikimai	
Nedažni	Angioedema ¹
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažni	Anoreksija
Dažni	Svorio mažėjimas, sumažėjęs apetitas.
Psichikos sutrikimai	
Dažni	Nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Galvos skausmas
Dažni	Svaigulys, mieguistumas, disgeuzija, letargija
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni	Karščio pylimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažni	Dispėja, kosulys, gleivių atkosėjimas.
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Dispepsija, pykinimas, viduriavimas.
Dažni	Gastroezofaginio reflukso liga, vėmimas, pilvo išpūtimas, nemalonus jausmas pilve, pilvo skausmas, skausminga viršutinė pilvo dalis, sutrikusi skrandžio veikla, gastritas, vidurių užkietėjimas, dujų susikaupimas.
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažni	Padidėjęs ALT aktyvumas, padidėjęs AST aktyvumas, padidėjęs gama gliutamilttransferazės aktyvumas.
Reti	Bendrojo bilirubino koncentracijos kraujo serume padidėjimas kartu su ALT ir AST aktyvumo padidėjimu ¹
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažni	Įsijautrinimo šviesai reakcija, išbėrimas
Dažni	Niežulys, eritema, odos išsausėjimas, eriteminis išbėrimas, išbėrimas dėmelėmis, niežėjimą sukiantis išbėrimas.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažni	Raumenų skausmas, sąnarių skausmas.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažni	Nuovargis
Dažni	Astenija, su širdimi nesusijęs krūtinės skausmas.
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Dažni	Saulės sukeltas odos nudegimas

1. Nustatytas stebint vaistinį preparatą jam patekus į rinką.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

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

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

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

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

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

Klinikinis veiksmingumas

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

Atliekant tyrimus PIPF-004 ir PIPF-006, buvo lyginamas gydymo Esbriet 2 403 mg per parą doze ir placebo poveikis. Šių tyrimų modeliai buvo beveik identiški, išskyrus kelias išimtis, įskaitant vidutinės dozės grupę (1 197 mg per parą) tyrime PIPF-004. Abiejų tyrimų metu tiriamieji preparatą vartojo tris kartus per parą ne mažiau kaip 72 savaites. Atliekant abu tyrimus, pagrindinė vertinamoji baigtis buvo numatytos forsutos gyvybinės plaučių talpos (FGPT, angl. *Forced Vital Capacity*, FVC) procentais pokytis nuo gydymo pradžios iki 72-os savaitės.

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

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

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

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

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

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

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

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

Atliekant tyrimą PIPF-016, numatytos FGPT procentais sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki 52-os savaitės Esbriet vartojusių pacientų grupėje (N=278) buvo reikšmingai mažesnis, palyginti su pacientais, kuriems buvo skiriamas placebo (N=277; $p<0,000001$, ranginė kovariacinė analizė, angl.

rank ANCOVA). Taikant gydymą Esbriet, numatytos FGPT procentais sumažėjimas, palyginti su gydymo pradžia, taip pat buvo reikšmingai mažesnis 13-ą ($p < 0,000001$), 26-ą ($p < 0,000001$) ir 39-ą ($p = 0,000002$) savaitę. 52-ą savaitę 17 % pacientų, kurie vartojo Esbriet, ir 32 % pacientų, kuriems buvo skiriamas placebo, nustatytas ≥ 10 % numatytos FGPT procentais sumažėjimas arba mirtis (4 lentelė).

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

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

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

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

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

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

Koks pirfenidono absoliutus biologinis įsisavinamumas žmogaus organizme, nenustatyta.

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Specialios populiacijos

Kepenų veiklos sutrikimai

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

Inkstų veiklos sutrikimai

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

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

AUC_{0-∞} – plotas po koncentracijos priklausomybės nuo laiko kreive nuo nulinio laiko momento iki begalybės.

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

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

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

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

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

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

Atlikus toksikologinio poveikio reprodukcinei sistemai tyrimus, nepageidaujamo poveikio žiurkių patinų ar patelių vaisingumui ar jauniklių postnatalinei raidai nenustatyta, o ištyrus žiurkes (1 000 mg/kg per parą) ir triušius (300 mg/kg per parą), teratogeniškumo įrodymų nenustatyta. Pirfenidonas ir (arba) jo metabolitai prasiskverbia pro gyvūnų placentą ir gali kauptis amniono skystyje. Žiurkių, kurioms buvo skiriamos didelės preparato dozės (≥450 mg/kg per parą), *oestrus*

lytinis ciklas pailgėjo ir dažnai nustatytas nereguliarus ciklas. Žiurkių, kurioms buvo skiriamos didelės šio preparato dozės ($\geq 1\ 000$ mg/kg per parą), gestacijos laikotarpis pailgėjo, o vaisiaus gyvybingumas sumažėjo. Atlikus tyrimus su žiurkėmis laktacijos laikotarpiu, nustatyta, kad pirfenidonas ir (arba) jo metabolitai išskiriami su pienu ir gali kauptis piene.

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Povidonas
Magnio stearatas

Kapsulė

Titano dioksidas (E171)
Želatina

Užrašo rašalas

Rudas rašalas S-1-16530 arba 03A2, kuriame yra:
šelakas
juodasis geležies oksidas (E172)
raudonasis geležies oksidas (E172)
geltonasis geležies oksidas (E172)
propilenglikolis
amonio hidroksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai lizdinėms plokštelėms.
3 metai buteliukams.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Pakuotės dydžiai

2 savaičių gydymo pradžios pakuotė

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

4 savaičių trukmės palaikomojo gydymo pakuotė

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

Baltos spalvos 250 ml talpos didelio tankio polietileno buteliukas, kuriame yra 270 kapsulių, su apsaugotu nuo vaikų dangteliu.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO DATA

Registravimo data 2011 m. vasario 28 d.
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. rugsėjo 8 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2018 m. balandžio 4 d.

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės
Esbriet 534 mg plėvele dengtos tabletės
Esbriet 801 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono.
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 534 mg pirfenidono.
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 801 mg pirfenidono.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos spalvos, ovalios, maždaug 1,3 x 0,6 cm dydžio, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kuriose įspausta „PFD“.
Esbriet 534 mg plėvele dengtos tabletės yra oranžinės spalvos, ovalios, maždaug 1,6 x 0,8 cm dydžio, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kuriose įspausta „PFD“.
Esbriet 801 mg plėvele dengtos tabletės yra rudos spalvos, ovalios, maždaug 2 x 0,9 cm dydžio, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kuriose įspausta „PFD“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Esbriet gydomi suaugusieji, sergantys lengva arba vidutinio sunkumo idiopatine plaučių fibroze (IPF).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

Suaugusiesiems

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

- nuo 1-os iki 7-os dienos: po 267 mg dozę skirti tris kartus per parą (801 mg per parą);
- nuo 8-os iki 14-os dienos: po 534 mg dozę skirti tris kartus per parą (1 602 mg per parą);
- nuo 15-os dienos: po 801 mg dozę skirti tris kartus per parą (2 403 mg per parą).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Specialios populiacijos

Senyvi pacientai

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

Kepenų veiklos sutrikimai

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

Inkstų veiklos sutrikimai

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

Vaikų populiacija

Esbriet nėra skirtas vaikų populiacijai IPF indikacijai.

Vartojimo metodas

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

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai
- Praeityje buvusi angioedema, pasireiškusi vartojant pirfenidoną (žr. 4.4 skyrių)
- Tuo pačiu metu vartojamas fluvoksaminas (žr. 4.5 skyrių)
- Sunkus kepenų veiklos sutrikimas arba paskutinės stadijos kepenų liga (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius)
- Sunkus inkstų veiklos sutrikimas (kreatinino klirensas <30 ml/min.) arba paskutinės stadijos inkstų liga, dėl kurios pacientui reikia taikyti dializę (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kepenų veikla

Gauta pranešimų apie pacientams, kuriems taikyta preparato Esbriet terapija, nustatytą >3 kartus viršutinę normos ribą (VNR) viršijantį ALT ir AST aktyvumą. Retai jie buvo siejami su tuo pat metu padidėjusia bendrojo bilirubino koncentracija kraujo serume. Prieš pradėdant gydymą Esbriet, pirmus šešis gydymo mėnesius kas mėnesį, o vėliau – kas tris mėnesius reikia tirti paciento kepenų veiklą (ALT, AST ir bilirubiną) (žr. 4.8 skyrių). Reikšmingai padidėjus kepenų aminotransferazės aktyvumui, reikia koreguoti Esbriet dozę arba nutraukti gydymą, atsižvelgiant į toliau pateikiamas rekomendacijas. Pacientams, kuriems gydymo metu nustatytas padidėjęs ALT, AST aktyvumas ar bilirubino koncentracija, gali tekti koreguoti preparato dozes taip, kaip nurodyta toliau.

Rekomendacijos padidėjus ALT ir (arba) AST aktyvumui

Jeigu pradėjus Esbriet terapiją, pacientui nustatomas >3 ir ≤5 kartus VNR viršijantis aminotransferazės aktyvumas, gydymą vaistiniais preparatais, kurie gali turėti neigiamos įtakos, reikia nutraukti (atmetus kitas priežastis) ir atidžiai stebėti pacientą. Jeigu atsižvelgiant į klinikinius rodiklius tai galima padaryti, reikia sumažinti Esbriet dozę arba pertraukti gydymą šiuo preparatu. Kepenų veiklos tyrimų rezultatams susinormalizavus, Esbriet dozę galima vėl didinti iki rekomenduojamos paros dozės, jeigu paciento organizmas ją toleruoja.

Jeigu pacientui nustatomas ≤5 kartus VNR viršijantis aminotransferazės aktyvumas ir susiję simptomai arba hiperbilirubinemija, gydymą Esbriet reikia nutraukti ir pacientui pakartotinai nebeskirti šio preparato.

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

Kepenų veiklos sutrikimai

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

Įsijautrinimo šviesai reakcija ir išbėrimas

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

Angioedema

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

Svaigulys

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

Nuovargis

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

Svorio mažėjimas

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

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

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

Fluvoksaminas ir CYP1A2 inhibitoriai

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

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

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

Esbriet vartojant kartu su 750 mg ciprofloksacino (vidutinio stiprumo CYP1A2 inhibitoriumi), ekspozicija pifrenidonu padidėjo 81 %. Jeigu negalima išvengti ciprofloksacino vartojimo po 750 mg

du kartus per parą, reikia sumažinti pirfenidono paros dozę iki 1 602 mg (po 534 mg tris kartus per parą). Esbriet turi būti vartojamas atsargiai, jeigu ciprofloksacinas vartojamas 250 mg ar 500 mg dozėmis vieną ar du kartus per parą.

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

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

Cigarečių rūkymas ir CYP1A2 induktoriai

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

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie Esbriet vartojimą nėščioms moterims nėra.

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

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

Nėštumo metu Esbriet geriau nevartoti.

Žindymas

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

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

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta atliekant klinikinį tyrimą, kurio metu pacientams buvo skiriama po 2 403 mg Esbriet per parą arba placebo, buvo: pykinimas (pasireiškė 32,4 % Esbriet vartojusių tiriamųjų ir 12,2 % placebo vartojusių tiriamųjų), išbėrimas (26,2 % ir 7,7 %), viduriavimas (18,8 % ir 14,4%), nuovargis (18,5 % ir 10,4 %), dispepsija (16,1% ir 5,0 %), anoreksija (11,4 % ir 3,5 %), galvos skausmas (10,1 % ir 7,7 %) ir įsijautrinimo šviesai reakcija (9,3 % ir 1,1 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

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

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

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijų atvejai pagal organų sistemų klases ir MedDRA dažni	
Infekcijos ir infestacijos	
Dažni	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija.
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Reti	Agranulocitozė ¹
Imuninės sistemos sutrikimai	
Nedažni	Angioedema ¹
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažni	Anoreksija
Dažni	Svorio mažėjimas, sumažėjęs apetitas.
Psichikos sutrikimai	
Dažni	Nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažni	Galvos skausmas
Dažni	Svaigulys, mieguistumas, disgeuzija, letargija
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni	Karščio pylimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažni	Dispėja, kosulys, gleivių atkosėjimas.
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Dispepsija, pykinimas, viduriavimas.
Dažni	Gastroezofaginio reflukso liga, vėmimas, pilvo išpūtimas, nemalonus jausmas pilve, pilvo skausmas, skausminga viršutinė pilvo dalis, sutrikusi skrandžio veikla, gastritas, vidurių užkietėjimas, dujų susikaupimas.
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažni	Padidėjęs ALT aktyvumas, padidėjęs AST aktyvumas, padidėjęs gama gliutamilttransferazės aktyvumas.
Reti	Bendrojo bilirubino koncentracijos kraujo serume padidėjimas kartu su ALT ir AST aktyvumo padidėjimu ¹
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažni	Įsijautrinimo šviesai reakcija, išbėrimas
Dažni	Niežulys, eritema, odos išsausėjimas, eriteminis išbėrimas, išbėrimas dėmelėmis, niežėjimą sukiantis išbėrimas.
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažni	Raumenų skausmas, sąnarių skausmas.
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažni	Nuovargis
Dažni	Astenija, su širdimi nesusijęs krūtinės skausmas.
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Dažni	Saulės sukeltas odos nudegimas

1. Nustatytas stebint vaistinį preparatą jam patekus į rinką.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

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

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

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

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

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

Klinikinis veiksmingumas

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

Atliekant tyrimus PIPF-004 ir PIPF-006, buvo lyginamas gydymo Esbriet 2 403 mg per parą doze ir placebo poveikis. Šių tyrimų modeliai buvo beveik identiški, išskyrus kelias išimtis, įskaitant vidutinės dozės grupę (1 197 mg per parą) tyrime PIPF-004. Abiejų tyrimų metu tiriamieji preparatą vartojo tris kartus per parą ne mažiau kaip 72 savaites. Atliekant abu tyrimus, pagrindinė vertinamoji baigtis buvo numatytos forsutos gyvybinės plaučių talpos (FGPT, angl. *Forced Vital Capacity*, FVC) procentais pokytis nuo gydymo pradžios iki 72-os savaitės.

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

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

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

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

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

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

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

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

Atliekant tyrimą PIPF-016, numatytos FGPT procentais sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki 52-os savaitės Esbriet vartojusių pacientų grupėje (N=278) buvo reikšmingai mažesnis, palyginti su pacientais, kuriems buvo skiriamas placebo (N=277; p<0,000001, ranginė kovariacinė analizė, angl.

rank ANCOVA). Taikant gydymą Esbriet, numatytos FGPT procentais sumažėjimas, palyginti su gydymo pradžia, taip pat buvo reikšmingai mažesnis 13-ą ($p < 0,000001$), 26-ą ($p < 0,000001$) ir 39-ą ($p = 0,000002$) savaitę. 52-ą savaitę 17 % pacientų, kurie vartojo Esbriet, ir 32 % pacientų, kuriems buvo skiriamas placebo, nustatytas ≥ 10 % numatytos FGPT procentais sumažėjimas arba mirtis (4 lentelė).

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

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

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

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

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

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

Koks pirfenidono absoliutus biologinis įsisavinamumas žmogaus organizme, nenustatyta.

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Specialios populiacijos

Kepenų veiklos sutrikimai

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

Inkstų veiklos sutrikimai

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

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

AUC_{0-∞} – plotas po koncentracijos priklausomybės nuo laiko kreive nuo nulinio laiko momento iki begalybės.

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

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

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

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

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

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

Atlikus toksikologinio poveikio reprodukcinei sistemai tyrimus, nepageidaujamo poveikio žiurkių patinų ar patelių vaisingumui ar jauniklių postnatalinei raidai nenustatyta, o ištyrus žiurkes (1 000 mg/kg per parą) ir triušius (300 mg/kg per parą), teratogeniškumo įrodymų nenustatyta. Pirfenidonas ir (arba) jo metabolitai prasiskverbia pro gyvūnų placentą ir gali kauptis amniono skystyje. Žiurkių, kurioms buvo skiriamos didelės preparato dozės (≥450 mg/kg per parą), *oestrus*

lytinis ciklas pailgėjo ir dažnai nustatytas nereguliarus ciklas. Žiurkių, kurioms buvo skiriamos didelės šio preparato dozės ($\geq 1\ 000$ mg/kg per parą), gestacijos laikotarpis pailgėjo, o vaisiaus gyvybingumas sumažėjo. Atlikus tyrimus su žiurkėmis laktacijos laikotarpiu, nustatyta, kad pirfenidonas ir (arba) jo metabolitai išskiriami su pienu ir gali kauptis piene.

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Povidonas K30
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Plėvelė

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 3350
Talkas
267 mg tabletė
Geltonasis geležies oksidas (E172)
534 mg tabletė
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
801 mg tabletė
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

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

Pakuotės dydžiai

267 mg plėvele dengtos tabletės

- 1 buteliukas, kuriame yra 21 plėvele dengta tabletė
- 2 buteliukai, kurių kiekviename yra po 21 plėvele dengtą tabletę (iš viso 42 plėvele dengtos tabletės)
- 1 buteliukas, kuriame yra 42 plėvele dengtos tabletės
- 1 buteliukas, kuriame yra 90 plėvele dengtų tablečių
- 2 buteliukai, kurių kiekviename yra po 90 plėvele dengtų tablečių (iš viso 180 plėvele dengtų tablečių)
- 1 buteliukas, kuriame yra 180 plėvele dengtų tablečių

534 mg plėvele dengtos tabletės

- 1 buteliukas, kuriame yra 21 plėvele dengta tabletė
- 1 buteliukas, kuriame yra 90 plėvele dengtų tablečių

801 mg plėvele dengtos tabletės

- 1 buteliukas, kuriame yra 90 plėvele dengtų tablečių

PVC/Aclar (PCTFE) aliuminio folijos lizdinės plokštelės

Pakuotės dydžiai

267 mg plėvele dengtos tabletės

- 1 lizdinė plokštelė, kurioje yra 21 plėvele dengta tabletė (iš viso 21 tabletė)
- 2 lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra po 21 plėvele dengtą tabletę (iš viso 42 tabletės)
- 4 lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra po 21 plėvele dengtą tabletę (iš viso 84 tabletės)
- 8 lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra po 21 plėvele dengtą tabletę (iš viso 168 tabletės)

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

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

801 mg plėvele dengtos tabletės

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

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

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/667/005
EU/1/11/667/006
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
EU/1/11/667/020
EU/1/11/667/021

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2011 m. vasario 28 d.
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. rugsėjo 8 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2018 m. balandžio 17 d.

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

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

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

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

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

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė) ir vėlesniuose jo atnaujinimuose, kurie skelbiami Europos vaistų tinklalapyje.

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

• Rizikos valdymo planas (RVP)

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

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

- preparato informaciniai dokumentai (preparato charakteristikų santrauka);
- informacija gydytojui (saugumo kontrolinių klausimų sąrašai);
- informacija pacientui (paciento pakuotės lapelis).

Esbriet saugumo klausimų kontroliniame sąrašė turėtų būti ši pagrindinė su kepenų veikla ir jautrumu šviesai susijusi informacija:

Kepenų veikla

- Esbriet negalima vartoti pacientams, kuriems nustatyta sunkių kepenų veiklos sutrikimų arba paskutinės stadijos kepenų liga.
- Gydant Esbriet gali padidėti transaminazių koncentracija kraujo serume.
- Prieš pradėdant gydymą Esbriet, o vėliau nuolat reikia stebėti kepenų veiklos tyrimų rezultatus.
- Reikia atidžiai stebėti pacientus, kuriems padidėja kepenų fermentų aktyvumas, atitinkamai koreguojant preparato dozę arba nutraukiant gydymą šiuo preparatu.

Jautrumas šviesai

- Pacientai turėtų žinoti, kad Esbriet siejamas su įsijautrinimo šviesai reakcijomis ir kad reikia imtis profilaktinių priemonių šioms reakcijoms išvengti.
- Pacientams rekomenduojama vengti tiesioginės saulės šviesos (įskaitant ultravioletinių spindulių lempų šviesą) arba stengtis kuo mažiau būti joje.
- Pacientams reikia nurodyti kasdien naudoti apsaugos nuo saulės preparatą, dėvėti drabužius, kurie apsaugotų nuo saulės poveikio, ir vengti kitų vaistinių preparatų, kurie sukelia jautrumą šviesai.

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

- įsijautrinimo šviesai reakcijas ir odos išbėrimą;
- kepenų veiklos tyrimų rezultatų nukrypimus nuo normos;
- kitas kliniškai reikšmingas nepageidaujamas reakcijas (vaistą paskyrusio gydytojo sprendimu).

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ – 250 ML BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Esbriet 267 mg kietosios kapsulės

Pirfenidonas

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

Kiekvienoje kapsulėje yra 267 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

270 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/667/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Esbriet

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Esbriet 267 mg kietosios kapsulės

Pirfenidonas

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

Kiekvienoje kapsulėje yra 267 mg pirfenidono

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

Gydymo pradžios pakuotė

2 savaičių gydymo pradžios pakuotė (63 kapsulės):

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

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/667/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Esbriet

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ – 4 SAVAIČIŲ TRUKMĖS PALAIKOMOJO GYDYMO PAKUOTĖ, KURIOJE YRA 252 KAPSULĖS (14 X 18 KAPSULIŲ KONFIGŪRACIJOS)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 267 mg kietosios kapsulės

Pirfenidonas

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

Kiekvienoje kapsulėje yra 267 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė

4 savaitių gydymo palaikymo pakuotė, kurioje yra 252 kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/667/002

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Esbriet

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

ETIKETĖ – 250 ML BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Esbriet 267 mg kietosios kapsulės

Pirfenidonas

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

Kiekvienoje kapsulėje yra 267 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

270 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/667/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Esbriet 267 mg kietosios kapsulės

Pirfenidonas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Roche Registration GmbH.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

1-a savaitė, 2-a savaitė



MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ – 4 SAVAIČIŲ TRUKMĖS GYDYMO PAKUOTĖ, KURIOJE YRA 252 KAPSULĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Esbriet 267 mg kietosios kapsulės

Pirfenidonas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Roche Registration GmbH.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA



INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės

Pirfenidonas

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

Kiekvienoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

21 tabletė

42 tabletės

90 tablečių

180 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/667/005 21 tabletė
EU/1/11/667/006 42 tabletės (2 x 21)
EU/1/11/667/020 42 tabletės
EU/1/11/667/007 90 tablečių
EU/1/11/667/008 180 tablečių (2 x 90)
EU/1/11/667/021 180 tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

esbriet 267 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Esbriet 534 mg plėvele dengtos tabletės

Pirfenidonas

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

Kiekvienoje tabletėje yra 534 mg pirfenidono

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

21 tabletė

90 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/667/009 21 tabletė
EU/1/11/667/010 90 tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

esbriet 534 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 801 mg plėvele dengtos tabletės

Pirfenidonas

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

Kiekvienoje tabletėje yra 801 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

90 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/667/011 90 tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

esbriet 801 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ Plėvele dengtos tabletės lizdinėse plokštelėse

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės

Pirfenidonas

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

Kiekvienoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

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

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

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

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

esbriet 267 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ Plėvele dengtos tabletės lizdinėse plokštelėse Daugiadozė pakuotė su 63 tabletėmis – (ĮSKAITANT MĖLYNAJĄ RĖMELĮ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės

Pirfenidonas

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

Kiekvienoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/667/016 63 tabletės (21 + 42)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

esbriet 267 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ Plėvele dengtos tabletės lizdinėse plokštelėse Daugiadozė pakuotė su 252 tabletėmis – (ĮSKAITANT MĖLYNAJĄ RĖMELĮ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės

Pirfenidonas

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

Kiekvienoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/667/017 252 tabletės (3 x 84)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

esbriet 267 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ Plèvele dengtos tabletės lizdinėse plokštelėse****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 801 mg plèvele dengtos tabletės

Pirfenidonas

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

Kiekvienoje tabletėje yra 801 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plèvele dengta tabletė

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/667/018 84 tabletės (4 x 21)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

esbriet 801 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ Plėvele dengtos tabletės lizdinėse plokštelėse Daugiadozė pakuotė su 252 tabletėmis – (IŠKAITANT MĖLYNAJĄ RĖMELĮ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Esbriet 801 mg plėvele dengtos tabletės

Pirfenidonas

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

Kiekvienoje tabletėje yra 801 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/667/019 252 tabletės (3 x 84)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

esbriet 801 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

ETIKETĖ – DAUGIADOZĖS PAKUOTĖS TARPINĖ DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO RĖMELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės

Pirfenidonas

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

Kiekvienoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

21 plėvele dengta tabletė. Daugiadozės pakuotės dalis, atskirai neparduodama

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/667/016 63 tabletės (21 + 42)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

esbriet 267 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

ETIKETĖ – DAUGIADOZĖS PAKUOTĖS TARPINĖ DĖŽUTĖ (BE MĒLYNOJO RĒMELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės

Pirfenidonas

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

Kiekvienoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

42 plėvele dengtos tabletės. Daugiadozės pakuotės dalis, atskirai neparduodama

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/667/016 63 tabletės (21 + 42)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

esbriet 267 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

ETIKETĖ – DAUGIADOZĖS PAKUOTĖS TARPINĖ DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO RĖMELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės

Pirfenidonas

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

Kiekvienoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

84 plėvele dengtos tabletės. Daugiadozės pakuotės dalis, atskirai neparduodama

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/667/017 252 tabletės (3 x 84)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

esbriet 267 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

ETIKETĖ – DAUGIADOZĖS PAKUOTĖS TARPINĖ DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOJO RĖMELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Esbriet 801 mg plėvele dengtos tabletės

Pirfenidonas

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

Kiekvienoje tabletėje yra 801 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

84 plėvele dengtos tabletės. Daugiadozės pakuotės dalis, atskirai neparduodama

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/667/019 252 tabletės (3 x 84)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

esbriet 801 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

ETIKETĖ – 70 ML BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės

Pirfenidonas

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

Kiekvienoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

21 tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Roche Registration GmbH

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/667/005

EU/1/11/667/006

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**ETIKETĖ – 70 ML BUTELIUKAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės

Pirfenidonas

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

Kiekvienoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

42 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Roche Registration GmbH

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/667/020

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

ETIKETĖ – 200 ML BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės

Pirfenidonas

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

Kiekvienoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

90 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Roche Registration GmbH

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/667/007

EU/1/11/667/008

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**ETIKETĖ – 200 ML BUTELIUKAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės

Pirfenidonas

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

Kiekvienoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

180 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Roche Registration GmbH

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/667/021

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**ETIKETĖ – 70 ML BUTELIUKAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Esbriet 534 mg plėvele dengtos tabletės

Pirfenidonas

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

Kiekvienoje tabletėje yra 534 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

21 tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Roche Registration GmbH

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/667/009

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

ETIKETĖ – 200 ML BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Esbriet 534 mg plėvele dengtos tabletės

Pirfenidonas

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

Kiekvienoje tabletėje yra 534 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

90 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Roche Registration GmbH

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/667/010

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

ETIKETĖ – 200 ML BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Esbriet 801 mg plėvele dengtos tabletės

Pirfenidonas

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

Kiekvienoje tabletėje yra 801 mg pirfenidono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

90 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Roche Registration GmbH

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/667/011

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ JUOSTELIŲ
LIZDINĖS JUOSTELĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės

Pirfenidonas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Roche Registration GmbH.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ JUOSTELIŲ
LIZDINĖS JUOSTELĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Esbriet 801 mg plėvele dengtos tabletės

Pirfenidonas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Roche Registration GmbH.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA



B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui
Esbriet 267 mg kietosios kapsulės
Pirfenidonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Esbriet ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Esbriet
3. Kaip vartoti Esbriet
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Esbriet
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Esbriet ir kam jis vartojamas

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

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Esbriet

Esbriet vartoti negalima:

- jeigu yra alergija pirfenidonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums anksčiau buvo pasireiškusi angioedema vartojant pirfenidoną, įskaitant tokius simptomus kaip veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas, kurie gali būti susiję su kvėpavimo sunkumu arba gargimu;
- jeigu vartojate vaistą fluvoksaminą (juo gydomi depresija ir obsesiniu kompulsiniu sutrikimu [OKS] sergantys pacientai);
- jeigu nustatyta sunki arba paskutinės stadijos kepenų liga;
- jeigu nustatyta sunki arba paskutinės stadijos inkstų liga, dėl kurios reikia taikyti dializę.

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Esbriet.

- Vartojant Esbriet, gali padidėti jautrumas saulės šviesai (pasireiškšti įsijautrinimo šviesai reakcija). Vartodami Esbriet, venkite saulės (taip pat ultravioletinių spindulių lempų). Kasdien naudokite apsaugos nuo saulės preparatus ir dėvėkite rankas, kojas ir galvą dengiančius drabužius, kad sumažintumėte saulės šviesos poveikį (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).
- Nevartokite kitų vaistų, pvz., tetraciklinų grupės antibiotikų (kaip antai doksiciklino), dėl kurių jautrumas saulės šviesai gali dar labiau padidėti.
- Turite pasakyti savo gydytojui, jeigu Jus kamuoja inkstų problemos.

- Jeigu turite lengvą ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų, pasakykite apie tai savo gydytojui.
- Prieš pradėdant gydymą Esbriet ir gydymo šiuo preparatu laikotarpiu reikia mesti rūkyti. Cigarečių rūkymas gali sumažinti Esbriet poveikį.
- Esbriet gali sukelti svaigulį ir nuovargį. Būkite atsargus, jei turite imtis veiklos, kuriai būtinas budrumas ir koordinacija.
- Esbriet gali sukelti svorio mažėjimą. Gydytojas stebės jūsų svorį, kol vartosite šį vaistą.

Prieš pradėdant gydymą Esbriet, pirmus šešis gydymo mėnesius kas mėnesį, o vėliau – kas tris mėnesius, kol vartosite šį vaistą, jums reikės atlikti kraujo tyrimą, siekiant įsitikinti, kad jūsų kepenų veikla nesutrikusi. Svarbu, kad šie nuolatiniai kraujo tyrimai jums būtų atliekami tol, kol vartosite Esbriet.

Vaikams ir paaugliams

Esbriet negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir Esbriet

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

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

Vaistai, kurie gali sustiprinti Esbriet sukeliama šalutinį poveikį:

- enoksacinas (antibiotikas),
- ciprofloksacinas (antibiotikas),
- amjodaronas (juo gydomos kai kurios širdies ligos),
- propafenonas (juo gydomos kai kurios širdies ligos),
- fluvoksaminas (vartojamas depresijai ir obsesiniam kompulsiniam sutrikimui (OKS) gydyti).

Vaistai, kurie gali slopinti Esbriet veikimą:

- omeprazolas (juo gydomos tokios ligos kaip virškinimo sutrikimas, gastroezofaginio reflukso liga),
- rifampicinas (antibiotikas).

Esbriet vartojimas su maistu ir gėrimais

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

3. Kaip vartoti Esbriet

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

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

Jums paprastai bus skiriama vis didesnė vaisto dozė:

- pirmąsias 7 dienas su maistu turėsite vartoti po 1 kapsulę 3 kartus per parą (iš viso 801 mg per parą);
- nuo 8-os iki 14-os dienos su maistu turėsite vartoti po 2 kapsules 3 kartus per parą (iš viso 1 602 mg per parą);
- nuo 15-os dienos (palaikomajam gydymui) su maistu turėsite vartoti po 3 kapsules 3 kartus per parą (iš viso 2 403 mg per parą).

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

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

Dozės mažinimas dėl šalutinio poveikio

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

Ką daryti pavartojus per didelę Esbriet dozę?

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

Pamiršus pavartoti Esbriet

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

Nustojus vartoti Esbriet

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Nebevartokite Esbriet ir nedelsdami pasakykite apie tai savo gydytojui

- Jeigu jums ištintų veidas, lūpos ir (arba) liežuvis, pasidarytų sunku kvėpuoti arba pradėtumėte švokšti; tai yra sunkios alerginės reakcijos, vadinamos angioedema, požymiai. Šios reakcijos pasireiškimas yra nedažnas šalutinis poveikis.
- Jeigu jums pagelstų akys ar oda arba šlapimas taptų tamsios spalvos, galbūt kartu pasireikštų odos niežėjimas; tai yra pakitusios kepenų funkcijos tyrimų rodmenų požymiai. Jų pasireiškimas yra retas šalutinis poveikis.

Kitas galimas šalutinis poveikis

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

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- odos reakcijos pabuvus saulėje arba panaudojus ultravioletinių spindulių lempas;
- pykinimas;
- nuovargis;
- viduriavimas;
- sutrikęs virškinimas arba skrandžio veiklos sutrikimas;
- apetito stoka;

- galvos skausmas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- gerklės arba kvėpavimo takų infekcijos ir (arba) sinusitas;
- šlapimo pūslės infekcijos;
- svorio mažėjimas;
- miego sutrikimai;
- svaigulys;
- mieguistumas;
- skonio pojūčio pokyčiai;
- karščio pylimas;
- dusulys;
- kosulys;
- su skrandžiu susijusios problemos, kaip antai skrandžio rūgšties refluksas, vėmimas, išpūstas pilvas, pilvo skausmas ir nemalonus jausmas pilve, rėmuo, vidurių užkietėjimas ir dujų kaupimasis;
- atlikus kraujo tyrimus, gali būti nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas;
- su oda susijusios problemos, pvz., odos niežulys, paraudusi oda arba raudonis, odos išbėrimas;
- raumenų skausmas, skausmingi sąnariai (sąnarių skausmas);
- nuovargio jausmas arba energijos stoka;
- krūtinės skausmas;
- nudegimas nuo saulės.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- kraujo tyrimai gali rodyti baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai (kaip pranešti žiūrėkite žemiau). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

VVKT prie LR SAM

Žirmūnų g. 139A

LT 09120, Vilnius

Tel: 8 800 73568

Faksas: 8 800 20131

El. paštas: NepageidaujamaR@vvkt.lt

Interneto svetainė: www.vvkt.lt

5. Kaip laikyti Esbriet

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

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

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Esbriet sudėtis

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

Pagalbinės medžiagos yra:

- Kapsulės užpildas: mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, povidonas, magnio stearatas.
- Kapsulės apvalkalas: želatina, titano dioksidas (E171).
- Rudas užrašo ant kapsulės rašalas: šelakas, juodasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis, amonio hidroksidas.

Esbriet išvaizda ir kiekis pakuotėje




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

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

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

4 savaitių gydymo trukmės pakuotėje yra 252 kapsulės. Yra 14 lizdinių juostelių po 18 kapsulių kiekvienoje (po 3 kapsules lizde) (1 lizdinės juostelės užtenka 2 parų normai).

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

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

Buteliuke yra 270 kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Тел: +359 2 818 44 44

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

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta
(See United Kingdom)

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2018 m. balandžio mėn.

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

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

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui
Esbriet 267 mg plėvele dengtos tabletės
Esbriet 534 mg plėvele dengtos tabletės
Esbriet 801 mg plėvele dengtos tabletės
Pirfenidonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Esbriet ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Esbriet
3. Kaip vartoti Esbriet
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Esbriet
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Esbriet ir kam jis vartojamas

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

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Esbriet

Esbriet vartoti negalima:

- jeigu yra alergija pirfenidonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums anksčiau buvo pasireiškusi angioedema vartojant pirfenidoną, įskaitant tokius simptomus kaip veido, lūpų ir (arba) liežuvio patinimas, kurie gali būti susiję su kvėpavimo sunkumu arba gargimu;
- jeigu vartojate vaistą fluvoksaminą (juo gydomi depresija ir obsesiniu kompulsiniu sutrikimu [OKS] sergantys pacientai);
- jeigu nustatyta sunki arba paskutinės stadijos kepenų liga;
- jeigu nustatyta sunki arba paskutinės stadijos inkstų liga, dėl kurios reikia taikyti dializę.

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Esbriet.

- Vartojant Esbriet, gali padidėti jautrumas saulės šviesai (pasireikšti įsijautrinimo šviesai reakcija). Vartodami Esbriet, venkite saulės (taip pat ultravioletinių spindulių lempų). Kasdien naudokite apsaugos nuo saulės preparatus ir dėvėkite rankas, kojas ir galvą dengiančius drabužius, kad sumažintumėte saulės šviesos poveikį (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).
- Nevartokite kitų vaistų, pvz., tetraciklinų grupės antibiotikų (kaip antai doksiciklino), dėl kurių jautrumas saulės šviesai gali dar labiau padidėti.

- Turite pasakyti savo gydytojui, jeigu Jus kamuoja inkstų problemos.
- Jeigu turite lengvų ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų, pasakykite apie tai savo gydytojui.
- Prieš pradėdant gydymą Esbriet ir gydymo šiuo preparatu laikotarpiu reikia mesti rūkyti. Cigarečių rūkymas gali sumažinti Esbriet poveikį.
- Esbriet gali sukelti svaigulį ir nuovargį. Būkite atsargus, jei turite imtis veiklos, kuriai būtinas budrumas ir koordinacija.
- Esbriet gali sukelti svorio mažėjimą. Gydytojas stebės jūsų svorį, kol vartosite šį vaistą.

Prieš pradėdant gydymą Esbriet, pirmus šešis gydymo mėnesius kas mėnesį, o vėliau – kas tris mėnesius, kol vartosite šį vaistą, jums reikės atlikti kraujo tyrimą, siekiant įsitikinti, kad jūsų kepenų veikla nesutrikusi. Svarbu, kad šie nuolatiniai kraujo tyrimai jums būtų atliekami tol, kol vartosite Esbriet.

Vaikams ir paaugliams

Esbriet negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir Esbriet

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

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

Vaistai, kurie gali sustiprinti Esbriet sukeliama šalutinį poveikį:

- enoksacinas (antibiotikas),
- ciprofloksacinas (antibiotikas),
- amjodaronas (juo gydomos kai kurios širdies ligos),
- propafenonas (juo gydomos kai kurios širdies ligos),
- fluvoksaminas (vartojamas depresijai ir obsesiniam kompulsiniam sutrikimui (OKS) gydyti).

Vaistai, kurie gali slopinti Esbriet veikimą:

- omeprazolas (juo gydomos tokios ligos kaip virškinimo sutrikimas, gastroezofaginio reflukso liga),
- rifampicinas (antibiotikas).

Esbriet vartojimas su maistu ir gėrimais

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

3. Kaip vartoti Esbriet

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

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

Jums paprastai bus skiriama vis didesnė vaisto dozė:

- pirmąsias 7 dienas su maistu turėsite vartoti po 267 mg dozę (po 1 geltoną tabletę) 3 kartus per parą (iš viso 801 mg per parą);
- nuo 8-os iki 14-os dienos su maistu turėsite vartoti po 534 mg dozę (po 2 geltonas tabletes arba po 1 oranžinę tabletę) 3 kartus per parą (iš viso 1 602 mg per parą);
- nuo 15-os dienos (palaikomajam gydymui) su maistu turėsite vartoti po 801 mg dozę (po 3 geltonas tabletes arba po 1 rudą tabletę) 3 kartus per parą (iš viso 2 403 mg per parą).

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

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

Dozės mažinimas dėl šalutinio poveikio

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

Ką daryti pavartojus per didelę Esbriet dozę?

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

Pamiršus pavartoti Esbriet

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

Nustojus vartoti Esbriet

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Nebevartokite Esbriet ir nedelsdami pasakykite apie tai savo gydytojui

- Jeigu jums ištintų veidas, lūpos ir (arba) liežuvis, pasidarytų sunku kvėpuoti arba pradėtumėte švokšti; tai yra sunkios alerginės reakcijos, vadinamos angioedema, požymiai. Šios reakcijos pasireiškimas yra nedažnas šalutinis poveikis.
- Jeigu jums pagelstų akys ar oda arba šlapimas taptų tamsios spalvos, galbūt kartu pasireikštų odos niežėjimas; tai yra pakitusios kepenų funkcijos tyrimų rodmenų požymiai. Jų pasireiškimas yra retas šalutinis poveikis.

Kitas galimas šalutinis poveikis

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

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- odos reakcijos pabuvus saulėje arba panaudojus ultravioletinių spindulių lempas;
- pykinimas;
- nuovargis;
- viduriavimas;
- sutrikęs virškinimas arba skrandžio veiklos sutrikimas;
- apetito stoka;

- galvos skausmas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- gerklės arba kvėpavimo takų infekcijos ir (arba) sinusitas;
- šlapimo pūslės infekcijos;
- svorio mažėjimas;
- miego sutrikimai;
- svaigulys;
- mieguistumas;
- skonio pojūčio pokyčiai;
- karščio pylimas;
- dusulys;
- kosulys;
- su skrandžiu susijusios problemos, kaip antai skrandžio rūgšties refluksas, vėmimas, išpūstas pilvas, pilvo skausmas ir nemalonus jausmas pilve, rėmuo, vidurių užkietėjimas ir dujų kaupimasis;
- atlikus kraujo tyrimus, gali būti nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas;
- su oda susijusios problemos, pvz., odos niežulys, paraudusi oda arba raudonis, odos išbėrimas;
- raumenų skausmas, skausmingi sąnariai (sąnarių skausmas);
- nuovargio jausmas arba energijos stoka;
- krūtinės skausmas;
- nudegimas nuo saulės.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- kraujo tyrimai gali rodyti baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai (kaip pranešti žiūrėkite žemiau). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

VVKT prie LR SAM

Žirmūnų g. 139A

LT 09120, Vilnius

Tel: 8 800 73568

Faksas: 8 800 20131

El. paštas: NepageidaujamaR@vvkt.lt

Interneto svetainė: www.vvkt.lt

5. Kaip laikyti Esbriet

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Esbriet sudėtis

267 mg tabletė

Veiklioji medžiaga yra pirfenidonas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 267 mg pirfenidono. Pagalbinės medžiagos yra: mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, povidonas K30, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas.

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

534 mg tabletė

Veiklioji medžiaga yra pirfenidonas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 534 mg pirfenidono. Pagalbinės medžiagos yra: mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, povidonas K30, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas.

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

801 mg tabletė

Veiklioji medžiaga yra pirfenidonas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 801 mg pirfenidono. Pagalbinės medžiagos yra: mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, povidonas K30, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas.

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

Esbriet išvaizda ir kiekis pakuotėje

267 mg tabletė

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

Pakuotėse yra vienas buteliukas, kuriame yra 21 tabletė, du buteliukai, kurių kiekviename yra po 21 tabletę (iš viso 42 tabletės), vienas buteliukas, kuriame yra 42 tabletės, vienas buteliukas, kuriame yra 90 tablečių, du buteliukai, kurių kiekviename yra po 90 tablečių (iš viso 180 tablečių) arba vienas buteliukas, kuriame yra 180 tablečių.

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

534 mg tabletė

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

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

801 mg tabletė

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

Pakuotėje yra vienas buteliukas, kuriame yra 90 tablečių.

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

801 mg stiprumo tabletės lizdinėse juostelėse, kurių kiekviena pažymėta toliau nurodytais simboliais, primenančiais vartoti vaistą tris kartus per parą:



(saulėtekis – rytinė dozė)



(saulė – dienos dozė) ir



(mėnulis – vakarinė dozė).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See United Kingdom)

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2018 m. balandžio mėn.

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

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