

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Esbriet 267 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje pirfenidonum 267 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka)

Tobolky ze dvou částí s neprůhlednou bílou až téměř bílou spodní částí a bílou až téměř bílou neprůhlednou horní částí s hnědým nápisem „PFD 267 mg” obsahující bílý až bledě žlutý prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Esbriet je určen k léčbě mírné až středně závažné idiopatické plicní fibrózy (IPF) u dospělých.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Esbriet má zahájit a sledovat odborný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě idiopatické plicní fibrózy.

#### Dávkování

##### Dospělí

Denní dávka se má během 14 dnů od zahájení léčby postupně zvýšit až na doporučenou dávku devět tobolek denně následujícím způsobem:

- 1. až 7. den: jedna tobolka třikrát denně (801 mg denně),
- 8. až 14. den: dvě tobolky třikrát denně (1 602 mg denně),
- 15. den a další dny: tři tobolky třikrát denně (2 403 mg denně).

Doporučená denní udržovací dávka přípravku Esbriet je tři 267 mg tobolky třikrát denně s jídlem, což činí celkem 2403 mg denně.

Dávky vyšší než 2403 mg denně se nedoporučují u žádného pacienta (viz bod 4.9).

Pacienti, kteří přeruší léčbu přípravkem Esbriet na 14 a více po sobě jdoucích dnů, mají znovu zahájit léčbu tak, že první 2 týdny budou opět dodržovat režim postupného zvyšování dávky až k doporučené denní dávce.

Pokud je přerušení léčby kratší než 14 po sobě jdoucích dnů, může se léčba znovu zahájit rovnou na dávce odpovídající předchozí doporučené denní dávce bez nutnosti postupného zvyšování.

### Úpravy dávkování a další doporučení pro bezpečné užívání

*Gastrointestinální příhody:* Pokud pacienti netolerují léčbu z důvodů gastrointestinálních nežádoucích účinků, je třeba je upozornit, aby léčivý přípravek užívali s jídlem. Pokud příznaky přetrvávají, je možné dávku pirfenidonu snížit na 1–2 tablety (267–534 mg) dva až třikrát denně s jídlem, a poté dávku podle tolerance pacienta postupně zvyšovat k doporučené denní dávce. Pokud příznaky pokračují, je možné dát pacientovi pokyn, aby na jeden až dva týdny přerušil léčbu, aby mohl symptomy odeznít.

*Fotosenzitivní reakce nebo vyrážka:* Pokud se u pacientů vyskytne mírná až střední fotosenzitivní reakce nebo vyrážka, mají být znovu upozorněni na nutnost denně používat krémy s ochranným filtrem a nevystavovat se slunečnímu záření (viz bod 4.4). Dávkování pirfenidonu je možné snížit na 3 tablety denně (1 tableta třikrát denně). Pokud vyrážka přetrvává i po 7 dnech, má se léčba přípravkem Esbriet na 15 dní přerušit, přičemž při novém zahájení léčby je třeba postupně zvyšovat doporučenou denní dávku stejným způsobem jako během úvodního období postupného zvyšování dávky.

Pokud se u pacienta objeví závažná fotosenzitivní reakce nebo vyrážka, je třeba mu dát pokyn, aby přerušil léčbu a vyhledal lékařskou pomoc (viz bod 4.4). Jakmile vyrážka zmizí, je možné znovu začít podávat přípravek Esbriet a postupně zvýšit dávkování až na doporučenou denní dávku podle uvážení lékaře.

*Jaterní funkce:* Pokud se vyskytne významné zvýšení hladiny alaninu a/nebo aspartát aminotransferáz (ALT/AST) s nebo bez zvýšení hladiny bilirubinu, je třeba dávkování pirfenidonu upravit nebo léčbu přerušit podle pokynů uvedených v bodě 4.4.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a více není třeba dávkování upravovat (viz bod 5.2).

#### Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (tj. Child Pugh třída A a B) není nutná žádná úprava dávkování. Protože však u některých jedinců s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater může být zvýšena hladina pirfenidonu v plazmě, je třeba postupovat u této skupiny pacientů při léčbě přípravkem Esbriet obezřetně. Léčba přípravkem Esbriet se nemá používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo s terminálním onemocněním jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Přípravek Esbriet se má používat s opatrností u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–50 ml/min). Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) nebo s terminálním onemocněním ledvin vyžadujícím dialýzu nemají být přípravkem Esbriet léčeni (viz body 4.3 a 5.2).

#### Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Esbriet u pediatrické populace v léčbě onemocnění IPF.

### Způsob podání

Přípravek Esbriet se používá perorálně. Tablety se polykají vcelku, zapijí se vodou a užívají se spolu s jídlem, aby se snížila pravděpodobnost vzniku nevolnosti a závratí (viz body 4.8 a 5.2).

### 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Angioedém v souvislosti s pirfenidonem v anamnéze (viz bod 4.4).
- Současné užívání fluvoxaminu (viz bod 4.5).
- Těžká porucha funkce jater nebo terminální onemocnění jater (viz body 4.2 a 4.4).
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) nebo terminální onemocnění ledvin vyžadující dialýzu (viz body 4.2 a 5.2).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Jaterní funkce

U pacientů léčených přípravkem Esbriet byly často hlášeny zvýšené hladiny aminotransferáz. Před zahájením léčby přípravkem Esbriet mají být provedeny testy jaterních funkcí (ALT, AST a bilirubin), přičemž tyto testy se poté mají opakovat během prvních 6 měsíců v měsíčních intervalech a posléze každé 3 měsíce (viz bod 4.8).

Pokud u pacienta dojde po zahájení léčby přípravkem Esbriet ke zvýšení hladiny aminotransferáz v rozmezí > 3 až < 5násobku ULN bez zvýšení hodnot bilirubinu a bez příznaků nebo známek polékového poškození jater, mají být vyloučeny jiné příčiny a pacienta je třeba pečlivě sledovat. Má být zváženo přerušování podávání jiných léčivých přípravků, které mohou souviset s jaterní toxicitou. Pokud je to klinicky vhodné, dávkování přípravku Esbriet má být sníženo nebo přerušeno. Jakmile se hodnoty testů jaterních funkcí vrátí do normálního rozmezí, je možné opět začít podávat přípravek Esbriet a postupně podle tolerance zvyšovat jeho dávkování až k doporučené denní dávce.

#### Polékové poškození jater

Méně často byla zvýšení AST a ALT spojena se současným zvýšením hodnot bilirubinu. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy závažného polékového poškození jater včetně ojedinělých fatálních případů (viz bod 4.8).

Mimo doporučeného pravidelného monitorování testů jaterních funkcí má být okamžitě prováděno klinické zhodnocení u pacientů, kteří hlásí příznaky, které mohou naznačovat poškození jater, včetně únavy, anorexie, diskomfortu v pravé horní části břicha, tmavé moči nebo žloutenky.

Pokud u pacienta dojde ke zvýšení hladiny aminotransferáz v rozmezí > 3 až < 5násobku ULN a současně se vyskytne hyperbilirubinémie nebo klinické známky nebo příznaky naznačující poškození jater, má se léčba přípravkem Esbriet trvale ukončit a pacientovi už se léčivo nikdy nemá znovu podávat.

Pokud u pacienta dojde ke zvýšení hladiny aminotransferázy na  $\geq$  5násobek ULN, má se léčba přípravkem Esbriet trvale ukončit a pacientovi už se léčivo nikdy nemá znovu podávat.

#### Porucha funkce jater

U osob se středně těžkou poruchou funkcí jater (tj. Child-Pugh třída B) se zvýšila expozice pirfenidonu o 60 %. Přípravek Esbriet je třeba užívat obezřetně u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jater (tj. Child-Pugh třída A a B) vzhledem k možnému zvýšení expozice pirfenidonu. Pacienti mají být pečlivě sledováni s ohledem na příznaky toxicity, zejména pokud současně užívají známý inhibitor enzymu CYP1A2 (viz body 4.5 a 5.2). Přípravek Esbriet nebyl studován u jedinců s těžkou poruchou funkce jater a nesmí být u těchto pacientů ani používán (viz bod 4.3).

#### Fotosenzitivní reakce a vyrážka

Během léčby přípravkem Esbriet je třeba zabránit či minimalizovat vystavování se přímému slunečnímu záření (včetně solárních lamp). Pacienti mají být poučeni, aby denně používali krémy s ochranným filtrem, aby nosili oděv, který chrání před slunečními paprsky, a aby neužívali žádné další léčivé přípravky, o nichž je známo, že způsobují fotosenzitivitu. Pacienti mají dostat pokyn, aby příznaky fotosenzitivní reakce nebo vyrážky oznámili svému lékaři. Závažné fotosenzitivní reakce

jsou méně časté. Ve středně závažných až závažných případech fotosenzitivní reakce nebo vyrážky může být nezbytné upravit dávkování nebo dočasně přerušit léčbu (viz bod 4.2).

### Závažné kožní reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny v souvislosti s léčbou přípravkem Esbriet Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pokud se objeví známky a příznaky připomínající tyto reakce, podávání přípravku Esbriet má být okamžitě ukončeno. Pokud se u pacienta při užívání přípravku Esbriet vyskytl SJS nebo TEN, nesmí být léčba přípravkem Esbriet znovu zahájena a má být trvale ukončena.

### Angioedém/Anafylaxe

Byl hlášen angioedém (v některých případech závažný), jako je například otok obličeje, rtů a/nebo jazyka, který může být spojen s dýchacími obtížemi nebo sípáním, ve spojení s používáním přípravku Esbriet během sledování po uvedení na trh. Také byly hlášeny anafylaktické reakce. Proto pacienti, u nichž se objeví známky či příznaky angioedému nebo těžkých alergických reakcí po podání přípravku Esbriet, musí léčbu okamžitě přerušit. Pacienti s angioedémem nebo těžkými alergickými reakcemi se musí léčit podle standardů péče. Přípravek Esbriet se nesmí používat u pacientů s angioedémem nebo hypersenzitivitou po podání přípravku Esbriet v anamnéze (viz bod 4.3).

### Závratě

U pacientů užívajících přípravek Esbriet byly hlášeny případy závratě. Pacienti proto mají vědět, jak reagují na tento léčivý přípravek před tím, než začnou provozovat činnosti vyžadující duševní bdělost či koordinaci (viz bod 4.7). U většiny pacientů, u nichž se během klinických studií vyskytly závratě, šlo o ojedinělý případ, přičemž valná část těchto příhod odezněla se střední délkou trvání 22 dnů. Pokud se závratě nezlepší nebo se jejich závažnost zhorší, je třeba zajistit úpravu dávkování nebo dokonce přerušit léčbu přípravkem Esbriet.

### Únava

U pacientů užívajících přípravek Esbriet byla hlášena únava. Pacienti proto mají vědět, jak reagují na tento léčivý přípravek před tím, než začnou provozovat činnosti vyžadující duševní bdělost či koordinaci (viz bod 4.7).

### Úbytek tělesné hmotnosti

U pacientů léčených přípravkem Esbriet byl hlášen úbytek tělesné hmotnosti (viz bod 4.8). Lékaři mají sledovat váhu pacienta a případně mu doporučit zvýšit kalorický příjem, pokud je úbytek tělesné hmotnosti považován za klinicky významný.

### Hyponatremie

U pacientů léčených přípravkem Esbriet byla hlášena hyponatremie (viz bod 4.8). Vzhledem k tomu, že příznaky hyponatremie mohou být nepatrné a maskované přítomností komorbidit, doporučuje se pravidelné sledování příslušných laboratorních parametrů, zejména při výskytu evokujících známek a příznaků, jako jsou nauzea, bolest hlavy nebo závrať.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Přibližně 70–80 % pirfenidonu je metabolizováno enzymem CYP1A2 s menším přispěním dalších izoenzymů CYP včetně CYP2C9, 2C19, 2D6 a 2E1.

Pití šťávy (džusu) z grapefruitu je spojováno s inhibicí enzymu CYP1A2, a proto je třeba se ho během léčby pirfenidonem vyvarovat.

## Fluvoxamin a inhibitory enzymu CYP1A2

Ve studii fáze 1 vedlo současné podání přípravku Esbriet a fluvoxaminu (silného inhibitoru enzymu CYP1A2 s inhibičními účinky na další izoenzymy CYP [CYP2C9, 2C19 a 2D6]) u nekuřáků ke čtyřnásobnému zvětšení expozice pirfenidonu.

Přípravek Esbriet je kontraindikován u pacientů, kteří současně užívají fluvoxamin (viz bod 4.3). Před zahájením léčby přípravkem Esbriet je třeba užívání fluvoxaminu přerušit a během léčby přípravkem Esbriet se mu vyhnout kvůli snížené clearanci pirfenidonu. Další léčiva, která jsou inhibitory enzymu CYP1A2 a jednoho nebo více dalších izoenzymů CYP účastnících se metabolismu pirfenidonu (např. CYP2C9, 2C19 a 2D6), nemají být během léčby pirfenidonem podávána.

Extrapolace *in vitro* a *in vivo* ukazuje, že silné a selektivní inhibitory CYP1A2 (např. enoxacin) mají potenciál zvyšovat expozici pirfenidonu přibližně dvakrát až čtyřikrát. Pokud se užívání přípravku Esbriet současně se silným a selektivním a inhibitorem CYP1A2 nelze vyhnout, denní dávku pirfenidonu je třeba snížit na 801 mg (jedna tobolka třikrát denně). Je nutné pozorně sledovat, zda u pacienta nedochází v souvislosti s léčbou přípravkem Esbriet k nežádoucím účinkům. V případě potřeby lze Esbriet vysadit (viz bod 4.2 a 4.4).

Současné podání přípravku Esbriet a 750 mg ciprofloxacinu (středně silného inhibitoru CYP1A2) vedlo ke zvýšené expozici pirfenidonu o 81 %. Jestliže je podávání ciprofloxacinu v dávce 750 mg dvakrát denně nezbytné, dávku pirfenidonu je třeba redukovat na 1602 mg denně (dvě tobolky, třikrát denně). Esbriet je třeba podávat s opatrností, jestliže je ciprofloxacin podáván v dávkách 250 mg či 500 mg jednou či dvakrát denně.

Přípravek Esbriet je třeba užívat obezřetně u pacientů léčených dalšími středně silnými inhibitory enzymu CYP1A2 (např. amiodaronem, propafenonem).

Zvláštní pozornosti je zapotřebí v případě, kdy se podávají inhibitory enzymu CYP1A2 současně se silnými inhibitory jednoho nebo více dalších izoenzymů CYP účastnících se metabolismu pirfenidonu například CYP2C9 (např. amiodaron, flukonazol), 2C19 (např. chloramfenikol) a 2D6 (např. fluoxetin, paroxetin).

## Kouření cigaret a induktory enzymu CYP1A2

Studie fáze 1 zaměřená na interakci hodnotila účinek kouření cigaret (induktor enzymu CYP1A2) na farmakokinetiku pirfenidonu. U kuřáků činila expozice pirfenidonu 50 % hodnoty expozice pozorované u nekuřáků. Kouření má schopnost indukovat tvorbu jaterních enzymů, a zvýšit tak clearanci léčivého přípravku a snížit expozici. Při léčbě přípravkem Esbriet je třeba se vyhnout silným induktorům enzymu CYP1A2 včetně kouření vzhledem k pozorovanému vztahu mezi kouřením cigaret a jeho schopností indukovat enzym CYP1A2. Před léčbou pirfenidonem a během ní se má pacientům doporučit, aby přestali užívat silné induktory enzymu CYP1A2 a přestali kouřit.

Současné užívání může v případě mírných induktorů enzymu CYP1A2 (např. omeprazolu) teoreticky vést ke snížení hladiny pirfenidonu v plazmě.

Současné podávání léčivých přípravků, které působí jako silné induktory jak enzymu CYP1A2, tak i dalších izoenzymů CYP účastnících se metabolismu pirfenidonu (např. rifampicin), může vést k významnému snížení hladiny pirfenidonu v plazmě. Tyto léčivé přípravky by se pokud možno neměly podávat.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje o používání přípravku Esbriet u těhotných žen nejsou k dispozici.

U zvířat dochází k přenosu pirfenidonu a/nebo jeho metabolitů placentou a k potenciálnímu hromadění pirfenidonu a/nebo jeho metabolitů v plodové vodě.

Při vysokých dávkách přípravku ( $\geq 1000$  mg/kg/den) docházelo u potkanů k prodloužení doby gestace a snížení životaschopnosti plodu.

Podávání přípravku Esbriet v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

### Kojení

Není známo, zda se pirfenidon nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování pirfenidonu a/nebo jeho metabolitů do mléka, což může vést k hromadění pirfenidonu a/nebo jeho metabolitů v mléce (viz bod 5.3). Riziko pro kojené děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby přípravkem Esbriet pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo přerušit podávání přípravku Esbriet.

### Fertilita

V preklinických studiích nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Esbriet může způsobit závratě a únavu, což může mít středně závažný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, proto by pacienti měli být při řízení nebo obsluhování strojů opatrní, pokud se u nich tyto příznaky objeví.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky během klinických studií s přípravkem Esbriet o dávce 2403 mg/den v porovnání s placebem, v uvedeném pořadí, byly nevolnost (32,4 % oproti 12,2 %), vyrážka (26,2 % oproti 7,7 %), průjem (18,8 % oproti 14,4 %), únava (18,5 % oproti 10,4 %), trávicí potíže (16,1 % oproti 5,0 %), snížená chuť k jídlu (20,7 % oproti 8,0 %), bolesti hlavy (10,1 % oproti 7,7 %) a fotosenzitivní reakce (9,3 % oproti 1,1 %).

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost přípravku Esbriet byla hodnocena v klinických studiích, které zahrnovaly 1650 dobrovolníků a pacientů. V otevřených klinických studiích bylo hodnoceno více než 170 pacientů po dobu delší než pět let a někteří až po dobu 10 let.

Tabulka 1 ukazuje hlášené nežádoucí účinky s četností  $\geq 2$  % u 623 pacientů užívajících přípravek Esbriet při doporučeném dávkování 2403 mg/den v rámci tří poolovaných klíčových studií fáze 3. Nežádoucí účinky po uvedení na trh jsou rovněž vyjmenovány v tabulce 1. Nežádoucí účinky jsou vyjmenovány po třídách orgánových systémů a v každé skupině četnosti [Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit)] jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Tabulka 1 Nežádoucí účinky rozdělené podle tříd orgánových systémů a frekvence podle databáze MedDRA</b>	
<b>Infekce a infestace</b>	
Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích
Časté	Infekce močových cest
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Méně časté	Agranulocytóza <sup>1</sup>
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Méně časté	Angioedém <sup>1</sup>
Není známo	Anafylaxe <sup>1</sup>
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Velmi časté	Úbytek hmotnosti; snížená chuť k jídlu
Méně časté	Hyponatremie <sup>1</sup>
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Velmi časté	Insomnie
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Bolesti hlavy; závratě
Časté	Ospalost; dysgeuzie; letargie
<b>Cévní poruchy</b>	
Časté	Návaly horka
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Velmi časté	Dyspnoe; kašel
Časté	Produktivní kašel
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	Trávicí potíže (dyspepsie); nauzea; průjem; refluxní choroba jícnu; zvracení; zácpa
Časté	Distenze břicha; nepříjemné pocity v krajině břišní; bolest břicha; bolest v horní oblasti břicha; žaludeční obtíže; gastritida; plynatost
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Časté	Zvýšená hladina ALT; zvýšená hladina AST; zvýšená hladina gama-glutamyl transferázy
Méně časté	Zvýšená hladina celkového bilirubinu v séru v kombinaci se zvýšením ALT a AST <sup>1</sup> ; polékové poškození jater <sup>2</sup>
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Velmi časté	Vyrážka
Časté	Fotosenzitivní reakce; svědění; erytém; suchá pokožka; erytematózní vyrážka; makulární vyrážka; svědivá vyrážka
Není známo	Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>1</sup> ; toxická epidermální nekrolýza <sup>1</sup>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Velmi časté	Artralgie
Časté	Myalgie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	Únava
Časté	Astenie; bolest na hrudi, která není srdečního původu
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	
Časté	Spálení od slunce



1. Zjištěno při sledování po uvedení přípravku na trh
2. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy závažného polékového poškození jater včetně fatálních případů (viz body 4.3, 4.4).

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Snížená chuť k jídlu*

Případy snížené chuti k jídlu z pivotních klinických hodnocení byly snadno zvládnutelné a obecně nebyly spojeny s významnými následky. Méně často byly případy snížené chuti k jídlu spojeny s významným úbytkem tělesné hmotnosti a vyžadovaly lékařský zásah.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Klinické zkušenosti s předávkováním jsou omezené. Zdravým dospělým dobrovolníkům se během dvanáctidenního období zvyšování dávky podávaly opakované dávky pirfenidonu až po celkovou dávku 4806 mg/den podávanou jako šest tobolek o síle 267 mg třikrát denně. Nežádoucí účinky byly mírné, dočasné a odpovídaly nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkům u pirfenidonu.

V případě podezření na předávkování má být poskytnuta podpůrná lékařská péče včetně sledování fyziologických funkcí a pečlivého dohledu nad klinickým stavem pacienta.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, jiná imunosupresiva, ATC kód: L04AX05.

Mechanismus účinku pirfenidonu dosud nebyl plně stanoven. Stávající údaje však nasvědčují tomu, že pirfenidon uplatňuje jak antifibrotické, tak protizánětlivé vlastnosti v mnoha systémech *in vitro* a na zvířecích modelech plicní fibrózy (fibrózy vyvolané bleomycinem a transplantací).

Onemocnění IPF je chronická fibrózní a zánětlivá plicní choroba, která je ovlivněna syntézou a uvolňováním prozánětlivých cytokinů včetně tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ) a interleukinu-1 beta (IL-1 $\beta$ ), přičemž pirfenidon prokázal schopnost snížit nahromadění zánětlivých buněk v reakci na různé stimuly.

Pirfenidon tlumí proliferaci fibroblastů, tvorbu proteinů spojených s fibrózou a cytokinů a zvýšenou biosyntézu a akumulaci extracelulární matrix v reakci na cytokinové růstové faktory, jako je např. transformující růstový faktor beta (TGF- $\beta$ ) a lidský destičkový růstový faktor (PDGF).

#### Klinická účinnost

Klinická účinnost přípravku Esbriet byla studována ve čtyřech multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 u pacientů s onemocněním IPF. Tři ze studií (PIPF-004, PIPF-006 a PIPF-016) fáze 3 byly mezinárodní a jedna (SP3) byla provedena v Japonsku.

Studie PIPF-004 a PIPF-006 porovnávaly léčbu přípravkem Esbriet v dávce 2403 mg/den s placebem. Tyto studie měly, až na malé výjimky zahrnující skupinu se středním dávkováním (1197 mg/den) ve studii PIPF-004, téměř shodné provedení. V obou studiích se přípravek podával třikrát denně po dobu nejméně 72 týdnů. Primárním cílovým parametrem byla v obou studiích změna procentuální

předpokládané usilovné vitální kapacity plic (FVC, Forced Vital Capacity) v 72. týdnu oproti výchozí hodnotě.

Ve studii PIPF-004 se u pacientů užívajících přípravek Esbriet (n = 174) v 72. týdnu významně zmenšil pokles procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot ve srovnání s pacienty, kteří užívali placebo (n = 174, p = 0,001, analýza ANCOVA). Léčba přípravkem Esbriet také významně zmenšila pokles procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot ve 24. týdnu (p = 0,014), 36. týdnu (p < 0,001), 48. týdnu (p < 0,001), a 60. týdnu (p < 0,001). V 72. týdnu byl u 20 % pacientů užívajících přípravek Esbriet pozorován pokles procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot  $\geq 10$  % (prahová hodnota udávající riziko mortality u onemocnění IPF) v porovnání s 35 % pacientů užívajících placebo (tabulka 2).

<b>Tabulka 2 Vyhodnocení změny procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot v 72. týdnu ve studii PIPF-004, podle kategorií</b>		
	<b>pirfenidon 2403 mg/den (n = 174)</b>	<b>placebo (n = 174)</b>
Pokles $\geq 10$ % nebo smrt nebo transplantace plic	35 (20 %)	60 (34 %)
Pokles menší než 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Bez poklesu (změna FVC > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Ačkoliv podle předem specifikované analýzy ANCOVA nebyl mezi pacienty užívajícími přípravek Esbriet v porovnání s pacienty na placebo v 72. týdnu žádný rozdíl ve změně dosažené vzdálenosti v šestiminutovém testu chůze (6MWT) oproti výchozím hodnotám, v analýze *ad hoc* vykazovalo 37 % pacientů užívajících přípravek Esbriet pokles v dosažené vzdálenosti  $\geq 50$  m v porovnání se 47 % pacientů užívajících placebo v PIPF-004.

Ve studii PIPF-006 léčba přípravkem Esbriet ve srovnání s placebem nezmenšila v 72. týdnu pokles procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot. Léčba přípravkem Esbriet však významně zmenšila pokles procentuální předpokládané FVC oproti výchozí hodnotě ve 24. týdnu (p = 0,014), 36. týdnu (p < 0,001) a 48. týdnu (p < 0,001). V 72. týdnu byl pozorován pokles hodnoty FVC  $\geq 10$  % u 23 % pacientů užívajících přípravek Esbriet a u 27 % pacientů užívajících placebo (tabulka 3).

<b>Tabulka 3 Vyhodnocení změny procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot v 72. týdnu ve studii PIPF-006, podle kategorií</b>		
	<b>pirfenidon 2403 mg/den (n = 171)</b>	<b>placebo (n = 173)</b>
Pokles $\geq 10$ % nebo smrt nebo transplantace plic	39 (23 %)	46 (27 %)
Pokles menší než 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Bez poklesu (změna FVC > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

Pokles dosažené vzdálenosti v šestiminutovém testu chůze v 72. týdnu oproti výchozí hodnotě se ve studii PIPF-006 v porovnání s placebem významně zmenšil (p < 0,001, analýza ANCOVA). Kromě toho v analýze *ad hoc* vykazovalo 33 % pacientů užívajících přípravek Esbriet pokles v dosažené vzdálenosti  $\geq 50$  m v porovnání se 47 % pacientů užívajících placebo ve studii PIPF-006.

V souhrnné analýze přežití ve studiích PIPF-004 a PIPF-006 činila u skupiny užívající přípravek Esbriet v dávce 2403 mg/den úmrtnost 7,8 %, v porovnání s 9,8 % úmrtností u skupiny užívající placebo (HR 0,77 [95 % CI, 0,47–1,28]).

Ve studii PIPF-016 bylo provedeno porovnání léčby přípravkem Esbriet v dávce 2403 mg/den oproti placebo. Léčba byla podávána třikrát denně po dobu 52 týdnů. Primárním cílovým parametrem byla změna FVC v procentech předpokládané hodnoty od výchozího stavu do týdne 52. Celkem u 555 pacientů byl medián výchozí FVC v procentech předpokládané hodnoty 68 % (rozmezí: 48–91 %) a

%DL<sub>CO</sub> 42 % (rozmezí: 27–170 %). Dvě procenta pacientů měla ve výchozím stavu FVC v procentech předpokládané hodnoty pod 50 % a 21 % pacientů mělo DL<sub>CO</sub> v procentech předpokládané hodnoty pod 35 %.

Ve studii PIPF-016 byl pokles FVC v procentech předpokládané hodnoty od výchozího stavu do týdne 52 významně redukován u pacientů, kteří dostávali Esbriet (n = 278) v porovnání s pacienty na placebo (n = 277; p < 0,000001, analýza ANCOVA). Léčba přípravkem Esbriet rovněž významně omezila pokles FVC v procentech předpokládané hodnoty od výchozího stavu do týdne 13 (p < 0,000001), 26 (p < 0,000001) a 39 (p = 0,000002). V týdnu 52 byl pozorován pokles FVC v procentech předpokládané hodnoty od výchozího stavu o  $\geq 10$  % nebo úmrtí u 17 % pacientů léčených přípravkem Esbriet v porovnání s 32 % pacientů na placebo (tabulka 4).

<b>Tabulka 4 Posouzení změny FVC v procentech předpokládané hodnoty od výchozího stavu do týdne 52 ve studii PIPF-016 podle kategorií</b>		
	<b>pirfenidon 2403 mg/den (n = 278)</b>	<b>placebo (n = 277)</b>
Pokles o $\geq 10$ % nebo úmrtí	46 (17 %)	88 (32 %)
Pokles o méně než 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Bez poklesu (změna FVC > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

Pokles dosažené vzdálenosti v šestiminutovém testu chůze od výchozího stavu do týdne 52 byl významně omezen u pacientů na přípravku Esbriet v porovnání s pacienty na placebo ve studii PIPF-016 (p = 0,036, analýza ANCOVA); 26 % pacientů užívajících přípravek Esbriet vykázalo pokles  $\geq 50$  m v šestiminutovém testu chůze v porovnání s 36 % pacientů na placebo.

V předem specifikované souhrnné analýze studií PIPF-016, PIPF-004 a PIPF-006 v měsíci 12 byla mortalita ze všech příčin významně nižší ve skupině léčené přípravkem Esbriet v dávce 2403 mg/den (3,5 %, 22 ze 623 pacientů) v porovnání se skupinou na placebo (6,7 %, 42 ze 624 pacientů), což znamená snížení rizika mortality ze všech příčin během prvních 12 měsíců o 48 % (HR 0,52 [95% CI, 0,31–0,87], p = 0,0107, log-rank test).

Studie (SP3), provedená u japonských pacientů, porovnávala pirfenidon v dávce 1800 mg/den (srovnatelná s dávkou 2403 mg/den u populace Spojených států amerických a Evropy v přepočtu na hmotnost) s placebem (n = 110, n = 109, v tomto pořadí). Léčba pirfenidonom významně zmenšila střední pokles vitální kapacity plic (VC) v 52. týdnu (primární cílový bod) v porovnání s placebem (-0,09 $\pm$ 0,02 l oproti -0,16 $\pm$ 0,02 l v tomto pořadí, p = 0,042).

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Esbriet u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci IPF (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Podání přípravku Esbriet tobolky s jídlem vede k velkému snížení hodnoty C<sub>max</sub> (o 50 %) a menšímu účinku na hodnotu AUC v porovnání s užitím nalačno. Po perorálním podání jednotlivé dávky 801 mg zdravým dobrovolníkům staršího věku (věk 50–66 let) s jídlem se rychlost absorpce pirfenidonu snížila, zatímco hodnota AUC činila 80–85 % hodnoty AUC pozorované při podání přípravku nalačno. Bioekvivalence byla demonstrována při podání nalačno, pro porovnání jedné 801 mg tablety se třemi 267 mg tobolkami. Tableta 801 mg splnila kritéria bioekvivalence na základě AUC měření v porovnání s tobolkami při podání s jídlem, zatímco 90% interval spolehlivosti pro hodnoty C<sub>max</sub> (108,26 % - 125,60 %) mírně přesáhl horní hranici standardního limitu bioekvivalence (90% interval spolehlivosti: 80%-125%). Vliv jídla na AUC perorálního pirfenidonu byl konzistentní, v porovnání mezi podáním tablety nebo tobolky. Na základě porovnání stavu na lačno při podávání obou forem s jídlem bylo zjištěno, že jídlo snižuje C<sub>max</sub> pirfenidonu, tablety přípravku Esbriet snižují C<sub>max</sub> o něco

méně (o 40 %) než tobolky přípravku Esbriet (o 50 %). U osob, které užívaly přípravek s jídlem, byl pozorován nižší výskyt nežádoucích účinků (nevolnost a závratě) v porovnání se skupinou, které byl přípravek podán nalačno. Proto se doporučuje podávat přípravek Esbriet s jídlem, aby se snížil výskyt nevolností a závratí.

Absolutní biologická dostupnost pirfenidonu nebyla u lidí stanovena.

### Distribuce

Pirfenidon se váže na lidské plazmatické proteiny, přednostně na sérový albumin. Celkové střední hodnoty podílu navázané frakce se pohybovaly v rozmezí 50 % až 58 % u koncentrací pozorovaných v klinických studiích (1 až 100 µg/ml). Průměrný zdánlivý distribuční objem při rovnovážném stavu je při perorálním podání přibližně 70 l, což ukazuje na velmi malou distribuci pirfenidonu do tkání.

### Biotransformace

Přibližně 70–80 % pirfenidonu je metabolizováno enzymem CYP1A2 s menším přispěním dalších izoenzymů CYP včetně CYP2C9, 2C19, 2D6 a 2E1. Data *in vitro* naznačují určité farmakologicky relevantní působení hlavního metabolitu (5-karboxy-pirfenidonu) při koncentracích vyšších než maximální plazmatické koncentrace u pacientů s IPF. To může být klinicky relevantní u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, kdy je zvýšena plazmatická expozice 5-karboxy-pirfenidonu.

### Eliminace

Clearance po perorálním podání pirfenidonu se zdá být mírně saturovatelná. Při studii s více různými dávkami u zdravých dobrovolníků staršího věku, ve které se dávky pohybovaly v rozmezí od 267 mg do 1335 mg třikrát denně, se při dávkách vyšších než 801 mg třikrát denně snížila hodnota clearance o přibližně 25 %. Průměrný zdánlivý terminální eliminační poločas činil po podání jednotlivé dávky pirfenidonu u zdravých dospělých staršího věku přibližně 2,4 hodiny. Přibližně 80 % perorálně podané dávky pirfenidonu je vyloučeno v moči během 24 hodin od podání. Většina (>95 %) pirfenidonu se vyloučí ve formě metabolitu 5-karboxy-pirfenidonu a méně než 1 % pirfenidonu je vyloučeno v moči v nezměněné formě.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### Porucha funkce jater

Farmakokinetika pirfenidonu a jeho metabolitu 5-karboxy-pirfenidonu se porovnávala mezi pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) a pacienty s normální funkcí jater. Výsledky ukázaly, že u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater vzrostla expozice pirfenidonu v průměru o 60 % po podání jednotlivé dávky 801 mg pirfenidonu (3 x 267mg tobolka). Pirfenidon se má u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater používat obezřetně a pacienti mají být pečlivě sledováni s ohledem na příznaky toxicity, zejména pokud současně užívají známý inhibitor enzymu CYP1A2 (viz body 4.2 a 4.4). Přípravek Esbriet je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a s terminálním onemocněním jater (viz body 4.2 a 4.3).

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice pirfenidonu oproti jedincům s normální funkcí ledvin. Původní látka je metabolizována převážně na 5-karboxy-pirfenidon. Průměrná hodnota (SD)  $AUC_{0-\infty}$  5-karboxy-pirfenidonu byla významně vyšší u skupin se středně těžkou ( $p = 0,009$ ) a těžkou ( $p < 0,0001$ ) poruchou funkce ledvin než u skupiny s normální funkcí ledvin; 100 (26,3) mg•h/l a 168 (67,4) mg•h/l ve srovnání s 28,7 (4,99) mg•h/l.

Stupeň poruchy funkce ledvin	Statistika	AUC <sub>0-∞</sub> (mg•hr/l)	
		pirfenidon	5-karboxy-pirfenidon
normální n=6	Průměr (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Medián (25.–75.)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
lehká n=6	Průměr (SD)	59,1 (21,5)	49,3 <sup>a</sup> (14,6)
	Medián (25.–75.)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
středně těžká n=6	Průměr (SD)	63,5 (19,5)	100 <sup>b</sup> (26,3)
	Medián (25.–75.)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
těžká n=6	Průměr (SD)	46,7 (10,9)	168 <sup>c</sup> (67,4)
	Medián (25.–75.)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

AUC<sub>0-∞</sub> = oblast pod křivkou koncentrace v čase od času nula do nekonečna

<sup>a</sup>p-hodnota oproti normálu = 1,00 (párové porovnání Bonferroniho testem)

<sup>b</sup>p-hodnota oproti normálu = 0,009 (párové porovnání Bonferroniho testem)

<sup>c</sup>p-hodnota oproti normálu < 0,0001 (párové porovnání Bonferroniho testem)

Expozice 5-karboxy-pirfenidonu se u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin zvyšuje 3,5násobně nebo i vícenásobně. Klinicky relevantní farmakodynamická aktivita metabolitu u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin nemůže být vyloučena. U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin, kteří užívají pirfenidon, není třeba dávku upravovat. Pirfenidon se má používat s opatrností u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin. U pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) nebo s terminálním onemocněním ledvin vyžadujícím dialýzu je použití pirfenidonu kontraindikováno (viz body 4.2 a 4.3).

Populační farmakokinetické analýzy ze 4 studií zdravých jedinců nebo jedinců s poruchou funkce ledvin a z jedné studie pacientů s onemocněním IPF neprokázaly žádný klinicky relevantní vliv věku, pohlaví nebo tělesného vzrůstu na farmakokinetiku pirfenidonu.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání byl pozorován přírůstek hmotnosti jater u myši, potkanů a psů, často doprovázený centrilobulární hypertrofií jater. Po skončení léčby byl pozorován návrat do původního stavu (reverzibilita). Ve studiích kancerogenity prováděných u potkanů a myši byl pozorován zvýšený výskyt nádorů jater. Tyto jaterní nálezy odpovídají indukci jaterních mikrozomálních enzymů, což je účinek, který nebyl u pacientů užívajících přípravky Esbriet pozorován. Tyto nálezy se nepovažují za relevantní u lidí.

U samic potkanů byl pozorován statisticky významný nárůst počtu nádorů dělohy po podání dávky 1500 mg/kg/den, která je 37krát vyšší než lidská dávka 2403 mg/den. Výsledky mechanistických studií ukazují, že výskyt nádorů dělohy pravděpodobně souvisí s chronickou nerovnováhou pohlavních hormonů zprostředkovanou dopaminem, na které se podílí druhově specifický endokrinní mechanismus u potkanů, který se u člověka nevyskytuje.

Studie reprodukční toxicity neprokázaly u potkanů žádné nežádoucí účinky na samčí ani samičí fertilitu a postnatální vývoj mláďat a nebyly nalezeny ani důkazy teratogenního působení u potkanů (1000 mg/kg/den) ani králíků (300 mg/kg/den). U zvířat dochází k přenosu pirfenidonu a/nebo jeho metabolitů placentou a k potenciálnímu hromadění pirfenidonu a/nebo jeho metabolitů v plodové vodě. Samice potkanů vykazovaly při vysokých dávkách (≥450 mg/kg/den) prodloužení estrického cyklu a častý výskyt nepravidelného cyklu. Při vysokých dávkách přípravku (≥1000 mg/kg/den) docházelo u samic potkanů k prodloužení doby gestace a snížení životaschopnosti plodu. Studie u laktujících samic potkanů ukazují, že pirfenidon a/nebo jeho metabolity se vylučují v mléce a může dojít k jejich nahromadění v mléce.

Pirfenidon nevykazoval žádné mutagenní ani genotoxické působení v rámci série standardních testů a nebyl mutagenní při testování po expozici UV záření. Při testování po expozici UV záření byl pirfenidon pozitivní ve stanovení fotoklastogenních účinků u plicních buněk čínských křečků.

U morčat byla po perorálním podání pirfenidonu a expozici UVA/UVB záření zaznamenána fototoxická a podráždění. Závažnost fototoxických lézí byla snížena nanesením opalovacího krému.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

Mikrokrytalická celulóza  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Povidon  
Magnesium-stearát

#### Obal tobolky

Oxid titaničitý (E171)  
Želatina

#### Inkousty na potisk

Hnědé inkousty S-1-16530 nebo 03A2 obsahující:  
Šelak  
Černý oxid železitý (E172)  
Červený oxid železitý (E172)  
Žlutý oxid železitý (E172)  
Propylenglykol  
Koncentrovaný roztok amoniaku

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky pro blistry.  
3 roky pro lahvičky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### Velikosti balení

##### *Dvoutýdenní balení na zahajovací léčbu*

7 blistrových stripů z PVC/PE/PCTFE hliníkové fólie, každý s obsahem 3 tobolek (dávka na 1. týden) ve společném balení se 7 blistrovými stripy z PVC/PE/PCTFE hliníkové fólie, každý s obsahem 6 tobolek (dávka na 2. týden). Jedno balení obsahuje celkem 63 tobolek.

##### *Čtyřtýdenní balení na udržovací léčbu*

14 blistrových stripů z PVC/PE/PCTFE hliníkové fólie, každý s obsahem 18 tobolek (dvoudenní zásoba). Obsah je 14 x 18 tobolek v blistrových stripech z perforované PVC/PE/PCTFE hliníkové fólie, celkem 252 tobolek v jednom balení.

Bílá 250 ml lahvička z HDPE s dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 270 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/11/667/001

EU/1/11/667/002

EU/1/11/667/003

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 28. února 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 8. září 2015

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Esbriet 267 mg potahované tablety  
Esbriet 534 mg potahované tablety  
Esbriet 801 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje pirfenidonum 267 mg.  
Jedna potahovaná tableta obsahuje pirfenidonum 534 mg.  
Jedna potahovaná tableta obsahuje pirfenidonum 801 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Esbriet 267 mg potahované tablety jsou žluté, oválné, bikonvexní potahované tablety o velikosti přibližně 1,3 x 0,6 cm, s vyraženým nápisem „PFD“.  
Esbriet 534 mg potahované tablety jsou oranžové, oválné, bikonvexní potahované tablety o velikosti přibližně 1,6 x 0,8 cm, s vyraženým nápisem „PFD“.  
Esbriet 801 mg potahované tablety jsou hnědé, oválné, bikonvexní potahované tablety o velikosti přibližně 2 x 0,9 cm, s vyraženým nápisem „PFD“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Esbriet je určen k léčbě mírné až středně závažné idiopatické plicní fibrózy (IPF) u dospělých.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Esbriet má zahájit a sledovat odborný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě idiopatické plicní fibrózy.

#### Dávkování

##### Dospělí

Denní dávka se má během 14 dnů od zahájení léčby postupně zvýšit až na doporučenou dávku 2403 mg/denně následujícím způsobem:

- 1. až 7. den: dávka 267 mg podána třikrát denně (801 mg denně),
- 8. až 14. den: dávka 534 mg podána třikrát denně (1 602 mg denně),
- 15. den a další dny: dávka 801 mg podána třikrát denně (2 403 mg denně).

Doporučená denní udržovací dávka přípravku Esbriet je 801 mg třikrát denně s jídlem, což činí celkem 2403 mg/den.

Dávky vyšší než 2403 mg denně se nedoporučují u žádného pacienta (viz bod 4.9).

Pacienti, kteří přeruší léčbu přípravkem Esbriet na 14 a více po sobě jdoucích dnů, mají znovu zahájit léčbu tak, že první 2 týdny budou opět dodržovat režim postupného zvyšování dávky až k doporučené denní dávce.



Pokud je přerušeni léčby kratší než 14 po sobě jdoucích dnů, může se léčba znovu zahájit rovnou na dávce odpovídající předchozí doporučené denní dávce bez nutnosti postupného zvyšování.

#### Úpravy dávkování a další doporučení pro bezpečné užívání

*Gastrointestinální příhody:* Pokud pacienti netolerují léčbu z důvodů gastrointestinálních nežádoucích účinků, je třeba je upozornit, aby léčivý přípravek užívali s jídlem. Pokud příznaky přetrvávají, je možné dávku pirfenidonu snížit na 1–2 tobolky (267–534 mg) dva až třikrát denně s jídlem, a poté dávku podle tolerance pacienta postupně zvyšovat k doporučené denní dávce. Pokud příznaky pokračují, je možné dát pacientovi pokyn, aby na jeden až dva týdny přerušil léčbu, aby mohly symptomy odeznít.

*Fotosenzitivní reakce nebo vyrážka:* Pokud se u pacientů vyskytne mírná až střední fotosenzitivní reakce nebo vyrážka, mají být znovu upozorněni na nutnost denně používat krémy s ochranným filtrem a nevystavovat se slunečnímu záření (viz bod 4.4). Dávkování pirfenidonu je možné snížit na 3 tobolky denně (1 tobolka třikrát denně). Pokud vyrážka přetrvává i po 7 dnech, má se léčba přípravkem Esbriet na 15 dní přerušit, přičemž při novém zahájení léčby je třeba postupně zvyšovat doporučenou denní dávku stejným způsobem jako během úvodního období postupného zvyšování dávky.

Pokud se u pacienta objeví závažná fotosenzitivní reakce nebo vyrážka, je třeba mu dát pokyn, aby přerušil léčbu a vyhledal lékařskou pomoc (viz bod 4.4). Jakmile vyrážka zmizí, je možné znovu začít podávat přípravek Esbriet a postupně zvýšit dávkování až na doporučenou denní dávku podle uvážení lékaře.

*Jaterní funkce:* Pokud se vyskytne významné zvýšení hladiny alanin a/nebo aspartát aminotransferáz (ALT/AST) s nebo bez zvýšení hladiny bilirubinu, je třeba dávkování pirfenidonu upravit nebo léčbu přerušit podle pokynů uvedených v bodě 4.4.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a více není třeba dávkování upravovat (viz bod 5.2).

##### Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (tj. Child Pugh třída A a B) není nutná žádná úprava dávkování. Protože však u některých jedinců s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater může být zvýšena hladina pirfenidonu v plazmě, je třeba u této skupiny pacientů při léčbě přípravkem Esbriet postupovat obezřetně. Léčba přípravkem Esbriet se nemá používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo s terminálním onemocněním jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

##### Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Přípravek Esbriet se má používat s opatrností u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–50 ml/min). Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) nebo s terminálním onemocněním ledvin vyžadujícím dialýzu nemají být přípravkem Esbriet léčeni (viz body 4.3 a 5.2).

##### Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Esbriet u pediatrické populace v léčbě onemocnění IPF.

#### Způsob podání

Přípravek Esbriet se používá perorálně. Tablety se polykají vcelku, zapijí se vodou a užívají se spolu s jídlem, aby se snížila pravděpodobnost vzniku nevolnosti a závratí (viz body 4.8 a 5.2).

### 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Angioedém v souvislosti s pirfenidonem v anamnéze (viz bod 4.4).
- Současné užívání fluvoxaminu (viz bod 4.5).
- Těžká porucha funkce jater nebo terminální onemocnění jater (viz body 4.2 a 4.4).
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) nebo terminální onemocnění ledvin vyžadující dialýzu (viz body 4.2 a 5.2).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Jaterní funkce

U pacientů léčených přípravkem Esbriet byly často hlášeny zvýšené hladiny aminotransferáz. Před zahájením léčby přípravkem Esbriet mají být provedeny testy jaterních funkcí (ALT, AST a bilirubin), přičemž tyto testy se poté mají opakovat během prvních 6 měsíců v měsíčních intervalech a posléze každé 3 měsíce (viz bod 4.8).

Pokud u pacienta dojde po zahájení léčby přípravkem Esbriet ke zvýšení hladiny aminotransferáz v rozmezí > 3 až < 5násobku ULN bez zvýšení hodnot bilirubinu a bez příznaků nebo známek polékového poškození jater, mají být vyloučeny jiné příčiny a pacienta je třeba pečlivě sledovat. Má být zváženo přerušování podávání jiných léčivých přípravků, které mohou souviset s jaterní toxicitou. Pokud je to klinicky vhodné, dávkování přípravku Esbriet má být sníženo nebo přerušeno. Jakmile se hodnoty testů jaterních funkcí vrátí do normálního rozmezí, je možné opět začít podávat přípravek Esbriet a postupně podle tolerance zvyšovat jeho dávkování až k doporučené denní dávce.

#### Polékové poškození jater

Méně často byla zvýšení AST a ALT spojena se současným zvýšením hodnot bilirubinu. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy závažného polékového poškození jater včetně ojedinělých fatálních případů. (viz bod 4.8).

Mimo doporučeného pravidelného monitorování testů jaterních funkcí má být okamžitě prováděno klinické zhodnocení u pacientů, kteří hlásí příznaky, které mohou naznačovat poškození jater, včetně únavy, anorexie, diskomfortu v pravé horní části břicha, tmavé moči nebo žloutenky.

Pokud u pacienta dojde ke zvýšení hladiny aminotransferáz v rozmezí > 3 až < 5násobku ULN a současně se vyskytne hyperbilirubinémie nebo klinické známky nebo příznaky naznačující poškození jater, má se léčba přípravkem Esbriet trvale ukončit a pacientovi už se léčivo nikdy nemá znovu podávat.

Pokud u pacienta dojde ke zvýšení hladiny aminotransferázy na  $\geq 5$ násobek ULN, má se léčba přípravkem Esbriet trvale ukončit a pacientovi už se léčivo nikdy nemá znovu podávat.

#### Porucha funkce jater

U osob se středně těžkou poruchou funkce jater (tj. Child-Pugh třída B) se zvýšila expozice pirfenidonu o 60 %. Přípravek Esbriet je třeba užívat obezřetně u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jater (tj. Child-Pugh třída A a B) vzhledem k možnému zvýšení expozice pirfenidonu. Pacienti mají být pečlivě sledováni s ohledem na příznaky toxicity, zejména pokud současně užívají známý inhibitor enzymu CYP1A2 (viz body 4.5 a 5.2). Přípravek Esbriet nebyl studován u jedinců s těžkou poruchou funkce jater a nesmí být u těchto pacientů ani používán (viz bod 4.3).

#### Fotosenzitivní reakce a vyrážka

Během léčby přípravkem Esbriet je třeba zabránit či minimalizovat vystavování se přímému slunečnímu záření (včetně solárních lamp). Pacienti mají být poučeni, aby denně používali krémy s ochranným filtrem, aby nosili oděv, který chrání před slunečními paprsky, a aby neužívali žádné další léčivé přípravky, o nichž je známo, že způsobují fotosenzitivitu. Pacienti mají dostat pokyn, aby příznaky fotosenzitivní reakce nebo vyrážky oznámili svému lékaři. Závažné fotosenzitivní reakce

jsou méně časté. Ve středně závažných až závažných případech fotosenzitivní reakce nebo vyrážky může být nezbytné upravit dávkování nebo dočasně přerušit léčbu (viz bod 4.2).

#### Závažné kožní reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny v souvislosti s léčbou přípravkem Esbriet Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pokud se objeví známky a příznaky připomínající tyto reakce, podávání přípravku Esbriet má být okamžitě ukončeno. Pokud se u pacienta při užívání přípravku Esbriet vyskytl SJS nebo TEN, nesmí být léčba přípravkem Esbriet znovu zahájena a má být trvale ukončena.

#### Angioedém/Anafylaxe

Byl hlášen angioedém (v některých případech závažný), jako je například otok obličeje, rtů a/nebo jazyka, který může být spojen s dýchacími obtížemi nebo sípáním, ve spojení s používáním přípravku Esbriet během sledování po uvedení na trh. Také byly hlášeny anafylaktické reakce. Proto pacienti, u nichž se objeví známky či příznaky angioedému nebo těžkých alergických reakcí po podání přípravku Esbriet, musí léčbu okamžitě přerušit. Pacienti s angioedémem nebo těžkými alergickými reakcemi se musí léčit podle standardů péče. Přípravek Esbriet se nesmí používat u pacientů s angioedémem nebo hypersenzitivitou po podání přípravku Esbriet v anamnéze (viz bod 4.3).

#### Závratě

U pacientů užívajících přípravek Esbriet byly hlášeny případy závratě. Pacienti proto mají vědět, jak reagují na tento léčivý přípravek před tím, než začnou provozovat činnosti vyžadující duševní bdělost či koordinaci (viz bod 4.7). U většiny pacientů, u nichž se během klinických studií vyskytly závratě, šlo o ojedinělý případ, přičemž valná část těchto příhod odezněla se střední délkou trvání 22 dnů. Pokud se závratě nezlepší nebo se jejich závažnost zhorší, je třeba zajistit úpravu dávkování nebo dokonce přerušit léčbu přípravkem Esbriet.

#### Únava

U pacientů užívajících přípravek Esbriet byla hlášena únava. Pacienti proto mají vědět, jak reagují na tento léčivý přípravek před tím, než začnou provozovat činnosti vyžadující duševní bdělost či koordinaci (viz bod 4.7).

#### Úbytek tělesné hmotnosti

U pacientů léčených přípravkem Esbriet byl hlášen úbytek tělesné hmotnosti (viz bod 4.8). Lékaři mají sledovat váhu pacienta a případně mu doporučit zvýšit kalorický příjem, pokud je úbytek tělesné hmotnosti považován za klinicky významný.

#### Hyponatremie

U pacientů léčených přípravkem Esbriet byla hlášena hyponatremie (viz bod 4.8). Vzhledem k tomu, že příznaky hyponatremie mohou být nepatrné a maskované přítomností komorbidit, doporučuje se pravidelné sledování příslušných laboratorních parametrů, zejména při výskytu evokujících známek a příznaků, jako jsou nauzea, bolest hlavy nebo závrať.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Přibližně 70–80 % pifrenidonu je metabolizováno enzymem CYP1A2 s menším přispěním dalších izoenzymů CYP včetně CYP2C9, 2C19, 2D6 a 2E1.

Pití šťávy (džusu) z grapefruitu je spojováno s inhibicí enzymu CYP1A2, a proto je třeba se ho během léčby pifrenidonem vyvarovat.

## Fluvoxamin a inhibitory enzymu CYP1A2

Ve studii fáze 1 vedlo současné podání přípravku Esbriet a fluvoxaminu (silného inhibitoru enzymu CYP1A2 s inhibičními účinky na další izoenzymy CYP [CYP2C9, 2C19 a 2D6]) u nekuřáků ke čtyřnásobnému zvětšení expozice pirfenidonu.

Přípravek Esbriet je kontraindikován u pacientů, kteří současně užívají fluvoxamin (viz bod 4.3). Před zahájením léčby přípravkem Esbriet je třeba užívání fluvoxaminu přerušit a během léčby přípravkem Esbriet se mu vyhnout kvůli snížené clearanci pirfenidonu. Další léčiva, která jsou inhibitory enzymu CYP1A2 a jednoho nebo více dalších izoenzymů CYP účastnících se metabolismu pirfenidonu (např. CYP2C9, 2C19 a 2D6), nemají být během léčby pirfenidonem podávána.

Extrapolace *in vitro* a *in vivo* ukazuje, že silné a selektivní inhibitory CYP1A2 (např. enoxacin) mají potenciál zvyšovat expozici pirfenidonu přibližně dvakrát až čtyřikrát. Pokud se užívání přípravku Esbriet současně se silným a selektivním a inhibitorem CYP1A2 nelze vyhnout, denní dávku pirfenidonu je třeba snížit na 801 mg (267 mg třikrát denně). Je nutné pozorně sledovat, zda u pacienta nedochází v souvislosti s léčbou přípravkem Esbriet k nežádoucím účinkům. V případě potřeby lze Esbriet vysadit (viz bod 4.2 a 4.4).

Současné podání přípravku Esbriet a 750 mg ciprofloxacinu (středně silného inhibitoru CYP1A2) vedlo ke zvýšené expozici pirfenidonu o 81 %. Jestliže je podávání ciprofloxacinu v dávce 750 mg dvakrát denně nezbytné, dávku pirfenidonu je třeba redukovat na 1602 mg denně (534 mg třikrát denně). Esbriet je třeba podávat s opatrností, jestliže je ciprofloxacin podáván v dávkách 250 mg či 500 mg jednou či dvakrát denně.

Přípravek Esbriet je třeba užívat obezřetně u pacientů léčených dalšími středně silnými inhibitory enzymu CYP1A2 (např. amiodaronem, propafenonem).

Zvláštní pozornosti je zapotřebí v případě, kdy se podávají inhibitory enzymu CYP1A2 současně se silnými inhibitory jednoho nebo více dalších izoenzymů CYP účastnících se metabolismu pirfenidonu například CYP2C9 (např. amiodaron, flukonazol), 2C19 (např. chloramfenikol) a D6 (např. fluoxetin, paroxetin).

## Kouření cigaret a induktory enzymu CYP1A2

Studie fáze 1 zaměřená na interakci hodnotila účinek kouření cigaret (induktor enzymu CYP1A2) na farmakokinetiku pirfenidonu. U kuřáků činila expozice pirfenidonu 50 % hodnoty expozice pozorované u nekuřáků. Kouření má schopnost indukovat tvorbu jaterních enzymů, a zvýšit tak clearanci léčivého přípravku a snížit expozici. Při léčbě přípravkem Esbriet je třeba se vyhnout silným induktorům enzymu CYP1A2 včetně kouření vzhledem k pozorovanému vztahu mezi kouřením cigaret a jeho schopností indukovat enzym CYP1A2. Před léčbou pirfenidonem a během ní se má pacientům doporučit, aby přestali užívat silné induktory enzymu CYP1A2 a přestali kouřit.

Současné užívání může v případě mírných induktorů enzymu CYP1A2 (např. omeprazolu) teoreticky vést ke snížení hladiny pirfenidonu v plazmě.

Současné podávání léčivých přípravků, které působí jako silné induktory jak enzymu CYP1A2, tak i dalších izoenzymů CYP účastnících se metabolismu pirfenidonu (např. rifampicin), může vést k významnému snížení hladiny pirfenidonu v plazmě. Tyto léčivé přípravky by se pokud možno neměly podávat.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje o používání přípravku Esbriet u těhotných žen nejsou k dispozici.

U zvířat dochází k přenosu pirfenidonu a/nebo jeho metabolitů placentou a k potenciálnímu hromadění pirfenidonu a/nebo jeho metabolitů v plodové vodě.

Při vysokých dávkách přípravku ( $\geq 1000$  mg/kg/den) docházelo u potkanů k prodloužení doby gestace a snížení životaschopnosti plodu.

Podávání přípravku Esbriet v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

### Kojení

Není známo, zda se pifrenidon nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování pifrenidonu a/nebo jeho metabolitů do mléka, což může vést k hromadění pifrenidonu a/nebo jeho metabolitů v mléce (viz bod 5.3). Riziko pro kojené děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby přípravkem Esbriet pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo přerušit podávání přípravku Esbriet.

### Fertilita

V preklinických studiích nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Esbriet může způsobit závratě a únavu, což může mít středně závažný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, proto by pacienti měli být při řízení nebo obsluhování strojů opatrní, pokud se u nich tyto příznaky objeví.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky během klinických studií s přípravkem Esbriet o dávce 2403 mg/den v porovnání s placebem, v uvedeném pořadí, byly nevolnost (32,4 % oproti 12,2 %), vyrážka (26,2 % oproti 7,7 %), průjem (18,8 % oproti 14,4 %), únava (18,5 % oproti 10,4 %), trávicí potíže (16,1 % oproti 5,0 %), snížená chuť k jídlu (20,7 % oproti 8,0 %), bolesti hlavy (10,1 % oproti 7,7 %) a fotosenzitivní reakce (9,3 % oproti 1,1 %).

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost přípravku Esbriet byla hodnocena v klinických studiích, které zahrnovaly 1650 dobrovolníků a pacientů. V otevřených klinických studiích bylo hodnoceno více než 170 pacientů po dobu delší než pět let a někteří až po dobu 10 let.

Tabulka 1 ukazuje hlášené nežádoucí účinky s četností  $\geq 2$  % u 623 pacientů užívajících přípravek Esbriet při doporučeném dávkování 2403 mg/den v rámci tří poolovaných klíčových studií fáze 3. Nežádoucí účinky po uvedení na trh jsou rovněž vyjmenovány v tabulce 1. Nežádoucí účinky jsou vyjmenovány po třídách orgánových systémů a v každé skupině četnosti [Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit)] jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Tabulka 1 Nežádoucí účinky rozdělené podle tříd orgánových systémů a frekvence podle databáze MedDRA</b>	
<b>Infekce a infestace</b>	
Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích
Časté	Infekce močových cest
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Méně časté	Agranulocytóza <sup>1</sup>
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Méně časté	Angioedém <sup>1</sup>
Není známo	Anafylaxe <sup>1</sup>
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Velmi časté	Úbytek hmotnosti; snížená chuť k jídlu
Méně časté	Hyponatremie <sup>1</sup>
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Velmi časté	Insomnie
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Bolesti hlavy; závratě
Časté	Ospalost; dysgeuzie; letargie
<b>Cévní poruchy</b>	
Časté	Návaly horka
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Velmi časté	Dyspnoe; kašel
Časté	Produktivní kašel
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	Trávicí potíže (dyspepsie); nauzea; průjem; refluxní choroba jícnu; zvracení; zácpa
Časté	Distenze břicha; nepříjemné pocity v krajině břišní; bolest břicha; bolest v horní oblasti břicha; žaludeční obtíže; gastritida; plynatost
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Časté	Zvýšená hladina ALT; zvýšená hladina AST; zvýšená hladina gama-glutamyl transferázy
Méně časté	Zvýšená hladina celkového bilirubinu v séru v kombinaci se zvýšením ALT a AST <sup>1</sup> ; polékové poškození jater <sup>2</sup>
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Velmi časté	Vyrážka
Časté	Fotosenzitivní reakce; svědění; erytém; suchá pokožka; erytematózní vyrážka; makulární vyrážka; svědivá vyrážka
Není známo	Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>1</sup> ; toxická epidermální nekrolýza <sup>1</sup>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Velmi časté	Artralgie
Časté	Myalgie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	Únava
Časté	Astenie; bolest na hrudi, která není srdečního původu
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	
Časté	Spálení od slunce

1. Zjištěno při sledování po uvedení přípravku na trh
2. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy závažného polékového poškození jater včetně fatálních případů (viz body 4.3, 4.4).

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Snížená chuť k jídlu*

Případy snížené chuti k jídlu z pivotních klinických hodnocení byly snadno zvládnutelné a obecně nebyly spojeny s významnými následky. Méně často byly případy snížené chuti k jídlu spojeny s významným úbytkem tělesné hmotnosti a vyžadovaly lékařský zásah.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

#### **4.9 Předávkování**

Klinické zkušenosti s předávkováním jsou omezené. Zdravým dospělým dobrovolníkům se během dvanáctidenního období zvyšování dávky podávaly opakované dávky pirfenidonu až po celkovou dávku 4806 mg/den podávanou jako šest tobolek o síle 267 mg třikrát denně. Nežádoucí účinky byly mírné, dočasné a odpovídaly nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkům u pirfenidonu.

V případě podezření na předávkování má být poskytnuta podpůrná lékařská péče včetně sledování fyziologických funkcí a pečlivého dohledu nad klinickým stavem pacienta.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, jiná imunosupresiva, ATC kód: L04AX05.

Mechanismus účinku pirfenidonu dosud nebyl plně stanoven. Stávající údaje však nasvědčují tomu, že pirfenidon uplatňuje jak antifibrotické, tak protizánětlivé vlastnosti v mnoha systémech *in vitro* a na zvířecích modelech plicní fibrózy (fibrózy vyvolané bleomycinem a transplantací).

Onemocnění IPF je chronická fibrózní a zánětlivá plicní choroba, která je ovlivněna syntézou a uvolňováním prozánětlivých cytokinů včetně tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ) a interleukinu-1 beta (IL-1 $\beta$ ), přičemž pirfenidon prokázal schopnost snížit nahromadění zánětlivých buněk v reakci na různé stimuly.

Pirfenidon tlumí proliferaci fibroblastů, tvorbu proteinů spojených s fibrózou a cytokinů a zvýšenou biosyntézu a akumulaci extracelulární matrix v reakci na cytokinové růstové faktory, jako je např. transformující růstový faktor beta (TGF- $\beta$ ) a lidský destičkový růstový faktor (PDGF).

#### Klinická účinnost

Klinická účinnost přípravku Esbriet byla studována ve čtyřech multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 u pacientů s onemocněním IPF. Tři ze studií (PIPF-004, PIPF-006 a PIPF-016) fáze 3 byly mezinárodní a jedna (SP3) byla provedena v Japonsku.

Studie PIPF-004 a PIPF-006 porovnávaly léčbu přípravkem Esbriet v dávce 2403 mg/den s placebem. Tyto studie měly, až na malé výjimky zahrnující skupinu se středním dávkováním (1197 mg/den) ve studii PIPF-004, téměř shodné provedení. V obou studiích se přípravek podával třikrát denně po dobu nejméně 72 týdnů. Primárním cílovým parametrem byla v obou studiích změna procentuální

předpokládané usilovné vitální kapacity plic (FVC, Forced Vital Capacity) v 72. týdnu oproti výchozí hodnotě.

Ve studii PIPF-004 se u pacientů užívajících přípravek Esbriet (n = 174) v 72. týdnu významně zmenšil pokles procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot ve srovnání s pacienty, kteří užívali placebo (n = 174, p = 0,001, analýza ANCOVA). Léčba přípravkem Esbriet také významně zmenšila pokles procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot ve 24. týdnu (p = 0,014), 36. týdnu (p < 0,001), 48. týdnu (p < 0,001), a 60. týdnu (p < 0,001). V 72. týdnu byl u 20 % pacientů užívajících přípravek Esbriet pozorován pokles procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot  $\geq 10$  % (prahová hodnota udávající riziko mortality u onemocnění IPF) v porovnání s 35 % pacientů užívajících placebo (tabulka 2).

<b>Tabulka 2 Vyhodnocení změny procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot v 72. týdnu ve studii PIPF-004, podle kategorií</b>		
	<b>pirfenidon 2403 mg/den (n = 174)</b>	<b>placebo (n = 174)</b>
Pokles $\geq 10$ % nebo smrt nebo transplantace plic	35 (20 %)	60 (34 %)
Pokles menší než 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Bez poklesu (změna FVC > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Ačkoliv podle předem specifikované analýzy ANCOVA nebyl mezi pacienty užívajícími přípravek Esbriet v porovnání s pacienty na placebo v 72. týdnu žádný rozdíl ve změně dosažené vzdálenosti v šestiminutovém testu chůze (6MWT) oproti výchozím hodnotám, v analýze *ad hoc* vykazovalo 37 % pacientů užívajících přípravek Esbriet pokles v dosažené vzdálenosti  $\geq 50$  m v porovnání se 47 % pacientů užívajících placebo v PIPF-004.

Ve studii PIPF-006 léčba přípravkem Esbriet ve srovnání s placebem nezmenšila v 72. týdnu pokles procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot. Léčba přípravkem Esbriet však významně zmenšila pokles procentuální předpokládané FVC oproti výchozí hodnotě ve 24. týdnu (p = 0,014), 36. týdnu (p < 0,001) a 48. týdnu (p < 0,001). V 72. týdnu byl pozorován pokles hodnoty FVC  $\geq 10$  % u 23 % pacientů užívajících přípravek Esbriet a u 27 % pacientů užívajících placebo (tabulka 3).

<b>Tabulka 3 Vyhodnocení změny procentuální předpokládané FVC z výchozích hodnot v 72. týdnu ve studii PIPF-006, podle kategorií</b>		
	<b>pirfenidon 2403 mg/den (n = 171)</b>	<b>placebo (n = 173)</b>
Pokles $\geq 10$ % nebo smrt nebo transplantace plic	39 (23 %)	46 (27 %)
Pokles menší než 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Bez poklesu (změna FVC > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

Pokles dosažené vzdálenosti v šestiminutovém testu chůze v 72. týdnu oproti výchozí hodnotě se ve studii PIPF-006 v porovnání s placebem významně zmenšil (p < 0,001, analýza ANCOVA). Kromě toho v analýze *ad hoc* vykazovalo 33 % pacientů užívajících přípravek Esbriet pokles v dosažené vzdálenosti  $\geq 50$  m v porovnání se 47 % pacientů užívajících placebo ve studii PIPF-006.

V souhrnné analýze přežití ve studiích PIPF-004 a PIPF-006 činila u skupiny užívající přípravek Esbriet v dávce 2403 mg/den úmrtnost 7,8 %, v porovnání s 9,8 % úmrtností u skupiny užívající placebo (HR 0,77 [95 % CI, 0,47–1,28]).

Ve studii PIPF-016 bylo provedeno porovnání léčby přípravkem Esbriet v dávce 2403 mg/den oproti placebo. Léčba byla podávána třikrát denně po dobu 52 týdnů. Primárním cílovým parametrem byla změna FVC v procentech předpokládané hodnoty od výchozího stavu do týdne 52. Celkem u 555 pacientů byl medián výchozí FVC v procentech předpokládané hodnoty 68 % (rozmezí: 48–91 %) a



%DL<sub>CO</sub> 42 % (rozmezí: 27–170 %). Dvě procenta pacientů měla ve výchozím stavu FVC v procentech předpokládané hodnoty pod 50 % a 21 % pacientů mělo DL<sub>CO</sub> v procentech předpokládané hodnoty pod 35 %.

Ve studii PIPF-016 byl pokles FVC v procentech předpokládané hodnoty od výchozího stavu do týdne 52 významně redukován u pacientů, kteří dostávali Esbriet (n = 278) v porovnání s pacienty na placebo (n = 277; p < 0,000001, analýza ANCOVA). Léčba přípravkem Esbriet rovněž významně omezila pokles FVC v procentech předpokládané hodnoty od výchozího stavu do týdne 13 (p < 0,000001), 26 (p < 0,000001) a 39 (p = 0,000002). V týdnu 52 byl pozorován pokles FVC v procentech předpokládané hodnoty od výchozího stavu o  $\geq 10$  % nebo úmrtí u 17 % pacientů léčených přípravkem Esbriet v porovnání s 32 % pacientů na placebo (tabulka 4).

<b>Tabulka 4 Posouzení změny FVC v procentech předpokládané hodnoty od výchozího stavu do týdne 52 ve studii PIPF-016 podle kategorií</b>		
	<b>pirfenidon 2403 mg/den (n = 278)</b>	<b>placebo (n = 277)</b>
Pokles o $\geq 10$ % nebo úmrtí	46 (17 %)	88 (32 %)
Pokles o méně než 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Bez poklesu (změna FVC > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

Pokles dosažené vzdálenosti v šestiminutovém testu chůze od výchozího stavu do týdne 52 byl významně omezen u pacientů na přípravku Esbriet v porovnání s pacienty na placebo ve studii PIPF-016 (p = 0,036, analýza ANCOVA); 26 % pacientů užívajících přípravek Esbriet vykázalo pokles  $\geq 50$  m v šestiminutovém testu chůze v porovnání s 36 % pacientů na placebo.

V předem specifikované souhrnné analýze studií PIPF-016, PIPF-004 a PIPF-006 v měsíci 12 byla mortalita ze všech příčin významně nižší ve skupině léčené přípravkem Esbriet v dávce 2403 mg/den (3,5 %, 22 ze 623 pacientů) v porovnání se skupinou na placebo (6,7 %, 42 ze 624 pacientů), což znamená snížení rizika mortality ze všech příčin během prvních 12 měsíců o 48 % (HR 0,52 [95% CI, 0,31–0,87], p = 0,0107, log-rank test).

Studie (SP3), provedená u japonských pacientů, porovnávala pirfenidon v dávce 1800 mg/den (srovnatelná s dávkou 2403 mg/den u populace Spojených států amerických a Evropy v přepočtu na hmotnost) s placebem (n = 110, n = 109, v tomto pořadí). Léčba pirfenidonom významně zmenšila střední pokles vitální kapacity plic (VC) v 52. týdnu (primární cílový bod) v porovnání s placebem (-0,09 $\pm$ 0,02 l oproti -0,16 $\pm$ 0,02 l v tomto pořadí, p = 0,042).

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Esbriet u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci IPF (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Podání přípravku Esbriet tobolky s jídlem vede k velkému snížení hodnoty C<sub>max</sub> (o 50 %) a menšímu účinku na hodnotu AUC v porovnání s užitím nalačno. Po perorálním podání jednotlivé dávky 801 mg zdravým dobrovolníkům staršího věku (věk 50–66 let) s jídlem se rychlost absorpce pirfenidonu snížila, zatímco hodnota AUC činila 80–85 % hodnoty AUC pozorované při podání přípravku nalačno. Bioekvivalence byla demonstrována při podání nalačno, pro porovnání jedné 801 mg tablety se třemi 267 mg tobolkami. Tableta 801 mg splnila kritéria bioekvivalence na základě AUC měření v porovnání s tobolkami při podání s jídlem, zatímco 90% interval spolehlivosti pro hodnoty C<sub>max</sub> (108,26 % - 125,60 %) mírně přesáhl horní hranici standardního limitu bioekvivalence (90% interval spolehlivosti: 80%-125%). Vliv jídla na AUC perorálního pirfenidonu byl konzistentní, v porovnání mezi podáním tablety nebo tobolky. Na základě porovnání stavu na lačno při podávání obou forem s jídlem bylo zjištěno, že jídlo snižuje C<sub>max</sub> pirfenidonu, tablety přípravku Esbriet snižují C<sub>max</sub> o něco

méně (o 40 %) než tobolky přípravku Esbriet (o 50 %). U osob, které užívaly přípravek s jídlem, byl pozorován nižší výskyt nežádoucích účinků (nevolnost a závratě) v porovnání se skupinou, které byl přípravek podán nalačno. Proto se doporučuje podávat přípravek Esbriet s jídlem, aby se snížil výskyt nevolností a závratí.

Absolutní biologická dostupnost pirfenidonu nebyla u lidí stanovena.

### Distribuce

Pirfenidon se váže na lidské plazmatické proteiny, přednostně na sérový albumin. Celkové střední hodnoty podílu navázané frakce se pohybovaly v rozmezí 50 % až 58 % u koncentrací pozorovaných v klinických studiích (1 až 100 µg/ml). Průměrný zdánlivý distribuční objem při rovnovážném stavu je při perorálním podání přibližně 70 l, což ukazuje na velmi malou distribuci pirfenidonu do tkání.

### Biotransformace

Přibližně 70–80 % pirfenidonu je metabolizováno enzymem CYP1A2 s menším přispěním dalších izoenzymů CYP včetně CYP2C9, 2C19, 2D6 a 2E1. Data *in vitro* naznačují určité farmakologicky relevantní působení hlavního metabolitu (5-karboxy-pirfenidonu) při koncentracích vyšších než maximální plazmatické koncentrace u pacientů s IPF. To může být klinicky relevantní u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, kdy je zvýšena plazmatická expozice 5-karboxy-pirfenidonu.

### Eliminace

Clearance po perorálním podání pirfenidonu se zdá být mírně saturovatelná. Při studii s více různými dávkami u zdravých dobrovolníků staršího věku, ve které se dávky pohybovaly v rozmezí od 267 mg do 1335 mg třikrát denně, se při dávkách vyšších než 801 mg třikrát denně snížila hodnota clearance o přibližně 25 %. Průměrný zdánlivý terminální eliminační poločas činil po podání jednotlivé dávky pirfenidonu u zdravých dospělých staršího věku přibližně 2,4 hodiny. Přibližně 80 % perorálně podané dávky pirfenidonu je vyloučeno v moči během 24 hodin od podání. Většina (>95 %) pirfenidonu se vyloučí ve formě metabolitu 5-karboxy-pirfenidonu a méně než 1 % pirfenidonu je vyloučeno v moči v nezměněné formě.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### Porucha funkce jater

Farmakokinetika pirfenidonu a jeho metabolitu 5-karboxy-pirfenidonu se porovnávala mezi pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) a pacienty s normální funkcí jater. Výsledky ukázaly, že u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater vzrostla expozice pirfenidonu v průměru o 60 % po podání jednotlivé dávky 801 mg pirfenidonu (3 x 267mg tobolka). Pirfenidon se má u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater používat obezřetně a pacienti mají být pečlivě sledováni s ohledem na příznaky toxicity, zejména pokud současně užívají známý inhibitor enzymu CYP1A2 (viz body 4.2 a 4.4). Přípravek Esbriet je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a s terminálním onemocněním jater (viz body 4.2 a 4.3).

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice pirfenidonu oproti jedincům s normální funkcí ledvin. Původní látka je metabolizována převážně na 5-karboxy-pirfenidon. Průměrná hodnota (SD) AUC<sub>0-∞</sub> 5-karboxy-pirfenidonu byla významně vyšší u skupin se středně těžkou (p = 0,009) a těžkou (p < 0,0001) poruchou funkce ledvin než u skupiny s normální funkcí ledvin; 100 (26,3) mg•h/l a 168 (67,4 mg•h/l ve srovnání s 28,7 (4,99) mg•h/l.

Stupeň poruchy funkce ledvin	Statistika	AUC <sub>0-∞</sub> (mg•hr/l)	
		pirfenidon	5-karboxy-pirfenidon
normální n=6	Průměr (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Medián (25.–75.)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
lehká n=6	Průměr (SD)	59,1 (21,5)	49,3 <sup>a</sup> (14,6)
	Medián (25.–75.)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
středně těžká n=6	Průměr (SD)	63,5 (19,5)	100 <sup>b</sup> (26,3)
	Medián (25.–75.)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
těžká n=6	Průměr (SD)	46,7 (10,9)	168 <sup>c</sup> (67,4)
	Medián (25.–75.)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

AUC<sub>0-∞</sub> = oblast pod křivkou koncentrace v čase od času nula do nekonečna

<sup>a</sup>p-hodnota oproti normálu = 1,00 (párové porovnání Bonferroniho testem)

<sup>b</sup>p-hodnota oproti normálu = 0,009 (párové porovnání Bonferroniho testem)

<sup>c</sup>p-hodnota oproti normálu < 0,0001 (párové porovnání Bonferroniho testem)

Expozice 5-karboxy-pirfenidonu se u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin zvyšuje 3,5násobně nebo i vícenásobně. Klinicky relevantní farmakodynamická aktivita metabolitu u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin nemůže být vyloučena. U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin, kteří užívají pirfenidon, není třeba dávku upravovat. Pirfenidon se má používat s opatrností u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) nebo s terminálním onemocněním ledvin vyžadujícím dialýzu je použití pirfenidonu kontraindikováno (viz body 4.2 a 4.3).

Populační farmakokinetické analýzy ze 4 studií zdravých jedinců nebo jedinců s poruchou funkce ledvin a z jedné studie pacientů s onemocněním IPF neprokázaly žádný klinicky relevantní vliv věku, pohlaví nebo tělesného vzrůstu na farmakokinetiku pirfenidonu.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání byl pozorován přírůstek hmotnosti jater u myši, potkanů a psů, často doprovázený centrilobulární hypertrofií jater. Po skončení léčby byl pozorován návrat do původního stavu (reverzibilita). Ve studiích kancerogenity prováděných u potkanů a myši byl pozorován zvýšený výskyt nádorů jater. Tyto jaterní nálezy odpovídají indukci jaterních mikrozomálních enzymů, což je účinek, který nebyl u pacientů užívajících přípravek Esbriet pozorován. Tyto nálezy se nepovažují za relevantní u lidí.

U samic potkanů byl pozorován statisticky významný nárůst počtu nádorů dělohy po podání dávky 1500 mg/kg/den, která je 37krát vyšší než lidská dávka 2403 mg/den. Výsledky mechanistických studií ukazují, že výskyt nádorů dělohy pravděpodobně souvisí s chronickou nerovnováhou pohlavních hormonů zprostředkovanou dopaminem, na které se podílí druhově specifický endokrinní mechanismus u potkanů, který se u člověka nevyskytuje.

Studie reprodukční toxicity neprokázaly u potkanů žádné nežádoucí účinky na samčí ani samičí fertilitu a postnatální vývoj mláďat a nebyly nalezeny ani důkazy teratogenního působení u potkanů (1000 mg/kg/den) ani králíků (300 mg/kg/den). U zvířat dochází k přenosu pirfenidonu a/nebo jeho metabolitů placentou a k potenciálnímu hromadění pirfenidonu a/nebo jeho metabolitů v plodové vodě. Samice potkanů vykazovaly při vysokých dávkách (≥450 mg/kg/den) prodloužení estrického cyklu a častý výskyt nepravidelného cyklu. Při vysokých dávkách přípravku (≥1000 mg/kg/den) docházelo u samic potkanů k prodloužení doby gestace a snížení životaschopnosti plodu. Studie u laktujících samic potkanů ukazují, že pirfenidon a/nebo jeho metabolity se vylučují v mléce a může dojít k jejich nahromadění v mléce.

Pirfenidon nevykazoval žádné mutagenní ani genotoxické působení v rámci série standardních testů a nebyl mutagenní při testování po expozici UV záření. Při testování po expozici UV záření byl pirfenidon pozitivní ve stanovení fotoklastogenních účinků u plicních buněk čínských křečků.

U morčat byla po perorálním podání pirfenidonu a expozici UVA/UVB záření zaznamenána fototoxická a podráždění. Závažnost fototoxických lézí byla snížena nanesením opalovacího krému.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Povidon (K 30)  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva

Polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol 3350  
Mastek

#### Tableta 267 mg

Žlutý oxid železitý (E172)

#### Tableta 534 mg

Žlutý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

#### Tableta 801 mg

Červený oxid železitý (E172)

Černý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Tableta 267 mg a tableta 801 mg

3 roky pro blistry.

4 roky pro lahvičky.

#### Tableta 534 mg

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní opatření pro uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s dětským bezpečnostním uzávěrem a pojistným šroubovacím uzávěrem.

## Velikosti balení

### Potahované tablety 267 mg

- 1 lahvička obsahující 21 potahovaných tablet.
- 2 lahvičky, jedna obsahuje 21 potahovaných tablet (celkem 42 potahovaných tablet)
- 1 lahvička obsahující 42 potahovaných tablet
- 1 lahvička obsahující 90 potahovaných tablet
- 2 lahvičky, jedna obsahuje 90 potahovaných tablet (celkem 180 potahovaných tablet)
- 1 lahvička obsahující 180 potahovaných tablet

### Potahované tablety 534 mg

- 1 lahvička obsahující 21 potahovaných tablet
- 1 lahvička obsahující 90 potahovaných tablet

### Potahované tablety 801 mg

- 1 lahvička obsahující 90 potahovaných tablet

Velikosti balení PVC/Aklar (PCTFE) blistrů s hliníkovou folií

## Velikosti balení

### Potahované tablety 267 mg

- 1 blistr obsahuje 21 potahovaných tablet (celkem 21 tablet)
- 2 blistry, jeden blistr obsahuje 21 potahovaných tablet (celkem 42 tablet)
- 4 blistry, jeden blistr obsahuje 21 potahovaných tablet (celkem 84 tablet)
- 8 blistrů, jeden blistr obsahuje 21 potahovaných tablet (celkem 168 tablet)

Balení na 2týdenní úvodní léčbu: vícenásobné balení obsahující 63 (1 balení, které obsahuje 1 blistr s 21 tabletami a 1 balení, které obsahuje 2 blistry, každý s 21 tabletami) potahovaných tablet

Balení na udržovací léčbu: vícenásobné balení obsahující 252 (3 balení, jedno balení obsahuje 4 blistry, každý s 21 tabletami) potahovaných tablet

### Potahované tablety 801 mg

- 4 blistry, jeden blistr obsahuje 21 potahovaných tablet (celkem 84 tablet)

Balení na udržovací léčbu: vícenásobné balení obsahující 252 (3 balení, jedno balení obsahuje 4 blistry, každý s 21 tabletami) potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 28. února 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 8. září 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby při zavádění přípravku Esbriet všichni lékaři, u nichž se očekává, že budou přípravek předepisovat, obdrželi informační balíček obsahující následující:

- souhrn údajů o přípravku (SPC),
- informace pro lékaře (kontrolní seznam týkající se bezpečnosti),
- informace pro pacienta (PIL).



Kontrolní seznam týkající se bezpečnosti přípravku Esbriet by měl obsahovat tyto klíčové informace týkající se funkce jater, polékové poškození jater a fotosenzitivity:

#### *Jaterní funkce, polékové poškození jater*

- Přípravek Esbriet je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a s terminálním onemocněním jater.
- Během léčby přípravkem Esbriet se může objevit zvýšení hladin sérových transamináz.
- Před zahájením léčby přípravkem Esbriet je třeba provést testy jaterních funkcí a poté je v pravidelných intervalech opakovat.
- Je třeba pečlivě sledovat pacienty, u kterých dojde ke zvýšení hladin jaterních enzymů, a náležitě u nich upravit dávkování nebo léčbu přerušit.
- Okamžité klinické zhodnocení a testy jaterních funkcí u pacientů, u kterých se vyvinou známky nebo příznaky poškození jater.

#### *Fotosenzitivita*

- Je třeba sdělit pacientům, že přípravek Esbriet je spojovaný s fotosenzitivními reakcemi a že je nutné přijmout preventivní opatření.
- Pacientům by mělo být doporučeno, aby se nevystavovali nebo omezili vystavování se přímému slunečnímu záření (včetně solárních lamp).
- Je třeba poučit pacienty, aby každý den používali ochranný krém, nosili oděv, který je chrání před slunečním zářením, a neužívali jiné léky, o nichž je známo, že způsobují fotosenzitivitu.

Informace pro předepisující lékaře by je měly vést k tomu, aby hlásili závažné nežádoucí účinky a klinicky významné nežádoucí účinky vyžadující zvláštní pozornost včetně:

- fotosenzitivních reakcí a kožních vyrážek,
- abnormálních hodnot jaterních testů,
- polékové poškození jater,
- jakýchkoli dalších významných nežádoucích účinků podle uvážení předepisujícího lékaře.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA – 250ML LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Esbriet 267 mg tvrdé tobolky

pirfenidonum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tobolka obsahuje pirfenidonum 267 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

270 tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30°C

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/11/667/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Esbriet

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**KRABIČKA – DVOUTÝDENNÍ BALENÍ NA ZAHAJOVACÍ LÉČBU (KONFIGURACE OBSAHUJÍCÍ 7 X 3 TOBOLEK A 7 X 6 TOBOLEK)**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Esbriet 267 mg tvrdé tobolky

pirfenidonum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje pirfenidonum 267 mg.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

**Tvrdá tobolka**

Balení na zahajovací léčbu

Dvoutýdenní balení na zahajovací léčbu (63 tobolek):

1. týden – 21 tobolek (7 blistrových stripů, každý s obsahem 3 tobolek)
2. týden – 42 tobolek (7 blistrových stripů, každý s obsahem 6 tobolek)

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Perorální podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/667/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Esbriet

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA – ČTYŘTÝDENNÍ BALENÍ NA UDRŽOVACÍ LÉČBU OBSAHUJÍCÍ 252 TOBOLEK (KONFIGURACE OBSAHUJÍCÍ 14 X 18 TOBOLEK)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Esbriet 267 mg tvrdé tobolky

pirfenidonum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tobolka obsahuje pirfenidonum 267 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

Čtyřtýdenní balení obsahující 252 tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30°C



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/667/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Esbriet

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK – 250 ML LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Esbriet 267 mg tvrdé tobolky

pirfenidonum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tobolka obsahuje pirfenidonum 267 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Tvrdá tobolka  
270 tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30°C

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/11/667/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTROVÝCH STRIPECH**

**BLISTROVÉ STRIPY – DVOUTÝDENNÍ BALENÍ NA ZAHAJOVACÍ LÉČBU  
(KONFIGURACE OBSAHUJÍCÍ 7 X 3 TOBOLKY A 7 X 6 TOBOLEK)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Esbriet 267 mg tvrdé tobolky

pirfenidonum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

1. Týden, 2. Týden



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTROVÝCH STRIPECH**

**BLISTROVÉ STRIPY – ČTYŘTÝDENNÍ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 252 TOBOLEK**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Esbriet 267 mg tvrdé tobolky

pirfenidonum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Esbriet 267 mg potahované tablety

pirfenidonum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje pirfenidonum 267 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

21 tablet

42 tablet

90 tablet

180 tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

esbriet 267 mg tablety

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Esbriet 534 mg potahované tablety

pirfenidonum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje pirfenidonum 534 mg.

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

21 tablet

90 tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

#### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ



**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

esbriet 534 mg tablety

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Esbriet 801 mg potahované tablety

pirfenidonum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje pirfenidonum 801 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

90 tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/667/011 90 tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

esbriet 801 mg tablety

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABIČKA Potahované tablety v blistrech****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Esbriet 267 mg potahované tablety

pirfenidonum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje pirfenidonum 267 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

1 blistr obsahuje 21 potahovaných tablet (celkem 21 tablet)

2 blistry, jeden blistr obsahuje 21 potahovaných tablet (celkem 42 tablet)

4 blistry, jeden blistr obsahuje 21 potahovaných tablet (celkem 84 tablet)

8 blisterů, jeden blistr obsahuje 21 potahovaných tablet (celkem 168 tablet)

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

esbriet 267 mg tablety

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABIČKA Potahované tablety v blistrech Vícenásobné balení 63 – (VČETNĚ BLUE BOXU)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Esbriet 267 mg potahované tablety

pirfenidonum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje pirfenidonum 267 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

Vícenásobné balení obsahuje 63 (1 balení, které obsahuje 1 blister s 21 tabletami a 1 balení, které obsahuje 2 blistry, každý s 21 tabletami) potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Perorální podání**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

esbriet 267 mg tablety

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABIČKA Potahované tablety v blistrech Vícenásobné balení 252 – (VČETNĚ BLUE BOXU)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Esbriet 267 mg potahované tablety

pirfenidonum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje pirfenidonum 267 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

Vícenásobné balení obsahuje 252 (3 balení, jedno balení obsahuje 4 blistry, každý s 21 tabletami) potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Perorální podání**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**



**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

esbriet 267 mg tablety

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABIČKA Potahované tablety v blistrech****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Esbriet 801 mg potahované tablety

pirfenidonum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje pirfenidonum 801 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

4 blistry, jeden blister obsahuje 21 potahovaných tablet (celkem 84 tablet)

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/11/667/018 84 tablet (4x21)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

esbriet 801 mg tablety

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABIČKA Potahované tablety v blistrech 252 vícenásobné balení (VČETNĚ BLUE BOXU)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Esbriet 801 mg potahované tablety

pirfenidonum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje pirfenidonum 801 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

Vícenásobné balení obsahuje 252 (3 balení, jedno balení obsahuje 4 blistry, každý s 21 tabletami) potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Perorální podání**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

esbriet 801 mg tablety

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**ŠTÍTEK – VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Esbriet 267 mg potahované tablety

pirfenidonum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje pirfenidonum 267 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

21 potahovaných tablet

Součást vícenásobného balení, nelze prodávat jednotlivě

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

esbriet 267 mg tablety

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**ŠTÍTEK – VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Esbriet 267 mg potahované tablety

pirfenidonum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje pirfenidonum 267 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

42 potahovaných tablet

Součást vícenásobného balení, nelze prodávat jednotlivě

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**



**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

esbriet 267 mg tablety

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**ŠTÍTEK – VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Esbriet 267 mg potahované tablety

pirfenidonum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje pirfenidonum 267 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

84 potahovaných tablet

Součást vícenásobného balení, nelze prodávat jednotlivě

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

esbriet 267 mg tablety

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****ŠTÍTEK – VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Esbriet 801 mg potahované tablety

pirfenidonum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje pirfenidonum 801 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

84 potahovaných tablet

Součást vícenásobného balení, nelze prodávat jednotlivě

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

esbriet 801 mg tablety

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK – 70 ML LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Esbriet 267 mg potahované tablety

pirfenidonum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje pirfenidonum 267 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Potahovaná tableta

21 tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/11/667/005

EU/1/11/667/006

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK – 70 ML LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Esbriet 267 mg potahované tablety

pirfenidonum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje pirfenidonum 267 mg.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Potahovaná tableta

42 tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**



**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/11/667/020

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK – 200 ML LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Esbriet 267 mg potahované tablety

pirfenidonum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje pirfenidonum 267 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Potahovaná tableta

90 tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/11/667/007

EU/1/11/667/008

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK – 200 ML LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Esbriet 267 mg potahované tablety

pirfenidonum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje pirfenidonum 267 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Potahovaná tableta

180 tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/11/667/021

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK – 70 ML LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Esbriet 534 mg potahované tablety

pirfenidonum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje pirfenidonum 534 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Potahovaná tableta

21 tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/11/667/009

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK – 200 ML LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Esbriet 534 mg potahované tablety

pirfenidonum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje pirfenidonum 534 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Potahovaná tableta

90 tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**



**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/11/667/010

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK – 200 ML LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Esbriet 801 mg potahované tablety

pirfenidonum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje pirfenidonum 801 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Potahovaná tableta

90 tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/11/667/011

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTROVÝCH STRIPECH**

**BLISTROVÉ STRIPY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Esbriet 267 mg potahované tablety

pirfenidonum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTROVÝCH STRIPECH**

**BLISTROVÉ STRIPY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Esbriet 801 mg potahované tablety

pirfenidonum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**



## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

**Příbalová informace: informace pro uživatele**  
**Esbriet 267 mg tvrdé tobolky**  
pirfenidonum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Esbriet a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Esbriet užívat
3. Jak se přípravek Esbriet užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Esbriet uchovávat
6. Obsah balení a další informace

**1. Co je přípravek Esbriet a k čemu se používá**

Přípravek Esbriet obsahuje léčivou látku pirfenidon a používá se k léčbě mírné až středně závažné idiopatické plicní fibrózy (IPF) u dospělých.

IPF je onemocnění, při kterém tkáň ve Vašich plicích časem oteče a zjizví se, což následně vede k potížím při hlubokém dýchání. Vaše plíce pak nemohou správně pracovat. Přípravek Esbriet omezuje tvorbu jizev a otoku v plicích a pomáhá Vám lépe dýchat.

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Esbriet užívat**

**Neužívejte přípravek Esbriet:**

- jestliže jste alergický(á) na pirfenidon nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste již měl(a) angioedém v souvislosti s pirfenidonom včetně příznaků, jako je otok obličeje, rtů a/nebo jazyka, který může být spojen s dýchacími obtížemi nebo sípáním,
- jestliže užíváte léčivý přípravek fluvoxamin (užívá se k léčbě deprese a obsesivně-kompulzivní poruchy [OCD]),
- pokud trpíte závažným nebo terminálním onemocněním jater,
- pokud trpíte závažným nebo terminálním onemocněním ledvin vyžadujícím dialýzu.

Jestliže se Vás týká jakákoliv z výše uvedených podmínek, neužívejte přípravek Esbriet. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

**Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Esbriet se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem

- Při užívání přípravku Esbriet se můžete stát citlivější na sluneční záření (fotosenzitivní reakce). Během užívání přípravku Esbriet se vyhněte slunci (včetně solárních lamp). Každý den používejte ochranný krém a zahalujte si paže, nohy a hlavu, abyste se co nejméně vystavoval(a) slunečnímu záření (viz bod 4: Možné nežádoucí účinky).
- Neměl(a) byste užívat další léčivé přípravky, jako např. tetracyklinová antibiotika (např. doxycyklin), které mohou zvyšovat Vaši citlivost na sluneční záření.
- Měl(a) byste informovat svého lékaře, pokud trpíte onemocněním ledvin.

- Měl(a) byste informovat svého lékaře, pokud trpíte mírným až středně závažným onemocněním jater.
- Měl(a) byste před léčbou přípravkem Esbriet a během ní přestat kouřit. Kouření cigaret může snížit účinek přípravku Esbriet.
- Přípravek Esbriet může způsobovat závratě a únavu. Jestliže se máte účastnit činností, které vyžadují bdělost a koordinaci, buďte opatrný(á).
- Přípravek Esbriet může způsobit úbytek váhy. Váš lékař bude v průběhu užívání tohoto léčivého přípravku sledovat Vaši tělesnou hmotnost.
- V souvislosti s léčbou přípravkem Esbriet byly hlášeny Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. Přestaňte užívat přípravek Esbriet a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud si všimnete některého z příznaků souvisejících s těmito závažnými kožními reakcemi, které jsou popsány v bodu 4.

Přípravek Esbriet může způsobit závažné poškození jater a některé případy končily úmrtím. Před zahájením léčby přípravkem Esbriet budete muset podstoupit krevní testy a poté je opakovat každý měsíc v průběhu prvních 6 měsíců a následně každé 3 měsíce, aby se zkontrolovalo, zda Vaše játra pracují správně. Je důležité podstupovat tyto pravidelné krevní testy po celou dobu užívání přípravku Esbriet.

### **Děti a dospívající**

Nepodávejte přípravek Esbriet dětem a dospívajícím mladším 18 let.

### **Další léčivé přípravky a Esbriet**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Je to obzvlášť důležité, pokud užíváte následující léčivé přípravky, neboť ty mohou změnit účinek přípravku Esbriet.

Léčivé přípravky, které mohou zhoršit nežádoucí účinky přípravku Esbriet:

- enoxacin (druh antibiotika),
- ciprofloxacin (druh antibiotika),
- amiodaron (užívá se k léčbě některých srdečních onemocnění),
- propafenon (užívá se k léčbě některých srdečních onemocnění),
- fluvoxamin (užívá se k léčbě deprese a obsedantně-kompulzivní poruchy (OCD)).

Léčivé přípravky, které mohou snížit účinnost přípravku Esbriet:

- omeprazol (používá se například k léčbě zažívacích potíží a refluxní choroby jícnu),
- rifampicin (druh antibiotika).

### **Přípravek Esbriet s jídlem a pitím**

Nepijte šťávu (džus) z grapefruitu, pokud užíváte tento léčivý přípravek. Grapefruit může přípravku Esbriet bránit ve správném působení.

### **Těhotenství a kojení**

Z preventivních důvodů je doporučováno neužívat léčivý přípravek Esbriet, pokud jste těhotná, plánujete těhotenství nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná, jelikož možné riziko pro nenarozené dítě není známé.

Pokud kojíte nebo plánujete kojit, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka předtím, než začnete přípravek Esbriet užívat. Jelikož není známo, zda přípravek Esbriet přechází do mateřského mléka, Váš lékař s Vámi probere rizika a přínosy spojené s užíváním tohoto přípravku během kojení, pokud se rozhodnete kojit.



## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Neříďte dopravní prostředek ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, pokud máte po užití přípravku Esbriet závratě nebo se cítíte unavený(á).

## **Přípravek Esbriet obsahuje sodík**

Přípravek Esbriet obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Esbriet užívá**

Léčba přípravkem Esbriet má být zahájena a vedena pod dohledem odborného lékaře, který má zkušenosti v diagnostice a léčbě idiopatické plicní fibrózy.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Svůj léčivý přípravek obvykle obdržíte v postupně se zvyšujících dávkách, jak je uvedeno dále:

- prvních 7 dnů užívejte 1 tobolku třikrát denně s jídlem (celkem 801 mg/den),
- od 8. do 14. dne užívejte 2 tobolky třikrát denně s jídlem (celkem 1 602 mg/den),
- od 15. dne (udržovací dávka) užívejte 3 tobolky třikrát denně s jídlem (celkem 2 403 mg/den).

Doporučená denní udržovací dávka přípravku Esbriet jsou 3 tobolky třikrát denně s jídlem, což činí celkem 2403 mg denně.

Spolkněte tobolky celé a zapijte je vodou, během jídla nebo po jídle, abyste snížili riziko nežádoucích účinků, jako je nevolnost (pocit nevolnosti) a závratě. Pokud příznaky přetrvávají, navštivte svého lékaře.

### Snížení dávkování kvůli nežádoucím účinkům

Pokud trpíte nežádoucími účinky, jako jsou například žaludeční potíže, jakékoli kožní reakce na sluneční záření nebo na solární lampy či významné změny hodnot Vašich jaterních enzymů, Váš lékař Vám může snížit dávku přípravku.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Esbriet, než jste měl(a)**

Pokud jste užil(a) více tobolek, než jste měl(a), okamžitě kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo nejbližší nemocniční pohotovost a vezměte léčivý přípravek s sebou.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Esbriet**

Pokud si zapomenete vzít dávku, vezměte si ji, jakmile si vzpomenete. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Dodržte alespoň tříhodinový odstup mezi jednotlivými dávkami. Neužívejte více tobolek, než je Vaše denní dávka předepsaná lékařem.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Esbriet**

V některých situacích může Váš lékař doporučit, abyste přestal(a) užívat přípravek Esbriet. Pokud musíte z jakéhokoliv důvodu přestat užívat přípravek Esbriet na více než 14 po sobě jdoucích dní, zahájí Váš lékař léčbu znovu na dávce 1 tobolka třikrát denně, přičemž postupně bude dávkování zvyšovat až na 3 tobolky třikrát denně.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte užívat přípravek Esbriet a okamžitě oznamte svému lékaři

- Pokud se u Vás vyskytne otok obličeje, rtů a/nebo jazyka, svědění, kopřivka, dechové potíže nebo sípavý dech nebo pocit na omdlení, jedná se o známky angioedému, závažné alergické reakce nebo anafylaxe.
- Pokud se u Vás vyskytne zažloutnutí očí nebo kůže či tmavá moč, případně spolu se svěděním kůže, bolestí v pravé horní části břicha, nechutenstvím, krvácením nebo snadnější tvorbou modřin než obvykle nebo pocitem únavy. Mohou to být známky abnormální funkce jater a mohou naznačovat poškození jater, což je méně častý nežádoucí účinek přípravku Esbriet.
- Pokud se u Vás objeví načervenalé nevyvýšené nebo kruhové skvrny na trupu, často s puchýři uprostřed, olupování kůže, vředy v ústech, hrdle, nosu, pohlavních orgánech a očích. Těmto závažným kožním vyrážkám může předcházet horečka a příznaky podobné chřipce. Tyto známky a příznaky mohou naznačovat Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxickou epidermální nekrolýzu.

#### **Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat**

Obraťte se na svého lékaře, pokud se u Vás objeví jakékoli nežádoucí účinky.

#### **Velmi časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):

- infekce krku nebo dýchacích cest vedoucích do plic a/nebo sinusitida (zánět dutin)
- pocit na zvracení (nevolnost)
- žaludeční problémy, jako je reflux kyselin, zvracení a pocit zácpy
- průjem
- trávicí nebo žaludeční potíže
- úbytek tělesné hmotnosti
- snížená chuť k jídlu
- potíže se spánkem
- únava
- závrať
- bolest hlavy
- dušnost
- kašel
- bolesti v kloubech.

#### **Časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):

- infekce močového měchýře
- pocit ospalosti
- změny ve vnímání chuti
- návaly horka
- žaludeční problémy, jako je pocit nadmutosti, bolest břicha a nepříjemné pocity v břiše, pálení žáhy a plynatost
- krevní testy mohou ukazovat zvýšené hladiny jaterních enzymů
- kožní reakce po vystavování se slunci nebo po použití slunečních lamp
- kožní problémy, jako je svědění kůže, začervenání kůže nebo červená kůže, suchá kůže, kožní vyrážka
- svalová bolest
- pocit slabosti nebo pocit nedostatku energie
- bolest na hrudi
- spálení sluncem.

#### **Méně časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí):

- nízké hodnoty sodíku v krvi. To může způsobovat bolest hlavy, závrať, zmatenost, slabost, svalové křeče nebo pocit na zvracení a zvracení.
- krevní testy mohou ukazovat pokles bílých krvinek.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Esbriet uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a na krabičce za „Použitelné do“ nebo na blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Esbriet obsahuje**

Léčivou látkou je pirfenidonum. Jedna tobolka obsahuje 267 mg pirfenidonu.

Pomocnými látkami jsou:

- Obsah tobolky: mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy, povidon, magnesiumstearát
- Obal tobolky: želatina, oxid titaničitý (E171)
- Hnědý inkoust na potisk tobolky: šelak, černý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), propylenglykol, koncentrovaný roztok amoniaku

### **Jak přípravek Esbriet vypadá a co obsahuje toto balení**

Tvrdé tobolky (tobolky) přípravku Esbriet mají neprůhlednou bílou až téměř bílou spodní část a bílou až téměř bílou neprůhlednou horní část s nápisem 'PFD 267 mg' vytištěným hnědým inkoustem. Tobolky obsahují bílý až bledě žlutý prášek.

Váš lék je k dispozici buď jako dvoutýdenní balení na zahajovací léčbu, jako čtyřtýdenní balení, anebo v lahvičce.

Dvoutýdenní balení na zahajovací léčbu obsahuje celkem 63 tobolek. Balení obsahuje 7 blistrových stripů s obsahem 3 tobolek v jednom stripu (1 tobolka v každé bublině na 1. týden) a 7 blistrových stripů s obsahem 6 tobolek v jednom stripu (2 tobolky v každé bublině na 2. týden).

Čtyřtýdenní balení obsahuje celkem 252 tobolek. Balení obsahuje 14 x dvoudenní blistrový strip s obsahem 18 tobolek (3 tobolky v každé bublině).

Každý blistrový strip ve dvoutýdenním balení na zahajovací léčbu a čtyřtýdenním balení na udržovací léčbu je označen následujícími symboly pro připomenutí k podání dávky třikrát denně:



(východ slunce; ranní dávka)



(slunce; polední dávka) a



(měsíc; večerní dávka).

Balení ve formě lahvičky obsahuje 270 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

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

**Výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

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

**Malta**

(See Ireland)

**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

**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 Ατδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**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 (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

**Příbalová informace: informace pro uživatele**  
**Esbriet 267 mg potahované tablety**  
**Esbriet 534 mg potahované tablety**  
**Esbriet 801 mg potahované tablety**  
pirfenidonum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Esbriet a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Esbriet užívat
3. Jak se přípravek Esbriet užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Esbriet uchovávat
6. Obsah balení a další informace

**1. Co je přípravek Esbriet a k čemu se používá**

Přípravek Esbriet obsahuje léčivou látku pirfenidon a používá se k léčbě mírné až středně závažné idiopatické plicní fibrózy (IPF) u dospělých.

IPF je onemocnění, při kterém tkáň ve Vašich plicích časem oteče a zjizví se, což následně vede k potížím při hlubokém dýchání. Vaše plíce pak nemohou správně pracovat. Přípravek Esbriet omezuje tvorbu jizev a otoku v plicích a pomáhá Vám lépe dýchat.

**2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Esbriet užívat**

**Neužívejte přípravek Esbriet:**

- jestliže jste alergický(á) na pirfenidon nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste již měl(a) angioedém v souvislosti s pirfenidonem včetně příznaků, jako je otok obličeje, rtů a/nebo jazyka, který může být spojen s dýchacími obtížemi nebo sípáním,
- jestliže užíváte léčivý přípravek fluvoxamin (užívá se k léčbě deprese a obsesivně-kompulzivní poruchy [OCD]),
- pokud trpíte závažným nebo terminálním onemocněním jater,
- pokud trpíte závažným nebo terminálním onemocněním ledvin vyžadujícím dialýzu.

Jestliže se Vás týká jakákoliv z výše uvedených podmínek, neužívejte přípravek Esbriet. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

**Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Esbriet se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem

- Při užívání přípravku Esbriet se můžete stát citlivější na sluneční záření (fotosenzitivní reakce). Během užívání přípravku Esbriet se vyhněte slunci (včetně solárních lamp). Každý den používejte ochranný krém a zahalujte si paže, nohy a hlavu, abyste se co nejméně vystavoval(a) slunečnímu záření (viz bod 4: Možné nežádoucí účinky).

- Neměl(a) byste užívat další léčivé přípravky, jako např. tetracyklinová antibiotika (např. doxycyklin), které mohou zvyšovat Vaši citlivost na sluneční záření.
- Měl(a) byste informovat svého lékaře, pokud trpíte onemocněním ledvin.
- Měl(a) byste informovat svého lékaře, pokud trpíte mírným až středně závažným onemocněním jater.
- Měl(a) byste před léčbou přípravkem Esbriet a během ní přestat kouřit. Kouření cigaret může snížit účinek přípravku Esbriet.
- Přípravek Esbriet může způsobovat závratě a únavu. Jestliže se máte účastnit činností, které vyžadují bdělost a koordinaci, buďte opatrný(á).
- Přípravek Esbriet může způsobit úbytek váhy. Váš lékař bude v průběhu užívání tohoto léčivého přípravku sledovat Vaši tělesnou hmotnost.
- V souvislosti s léčbou přípravkem Esbriet byly hlášeny Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. Přestaňte užívat přípravek Esbriet a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud si všimnete některého z příznaků souvisejících s těmito závažnými kožními reakcemi, které jsou popsány v bodu 4.

Přípravek Esbriet může způsobit závažné poškození jater a některé případy končily úmrtím. Před zahájením léčby přípravkem Esbriet budete muset podstoupit krevní testy a poté je opakovat každý měsíc v průběhu prvních 6 měsíců a následně každé 3 měsíce, aby se zkontrolovalo, zda Vaše játra pracují správně. Je důležité podstupovat tyto pravidelné krevní testy po celou dobu užívání přípravku Esbriet.

### **Děti a dospívající**

Nepodávejte přípravek Esbriet dětem a dospívajícím mladším 18 let.

### **Další léčivé přípravky a Esbriet**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Je to obzvlášť důležité, pokud užíváte následující léčivé přípravky, neboť ty mohou změnit účinek přípravku Esbriet.

Léčivé přípravky, které mohou zhoršit nežádoucí účinky přípravku Esbriet:

- enoxacin (druh antibiotika),
- ciprofloxacín (druh antibiotika),
- amiodaron (užívá se k léčbě některých srdečních onemocnění),
- propafenon (užívá se k léčbě některých srdečních onemocnění),
- fluvoxamin (užívá se k léčbě deprese a obsedantně-kompulzivní poruchy (OCD)).

Léčivé přípravky, které mohou snížit účinnost přípravku Esbriet:

- omeprazol (používá se například k léčbě zažívacích potíží a refluxní choroby jícnu),
- rifampicin (druh antibiotika).

### **Přípravek Esbriet s jídlem a pitím**

Nepijte šťávu (džus) z grapefruitu, pokud užíváte tento léčivý přípravek. Grapefruit může přípravek Esbriet bránit ve správném působení.

### **Těhotenství a kojení**

Z preventivních důvodů je doporučováno neužívat léčivý přípravek Esbriet, pokud jste těhotná, plánujete těhotenství nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná, jelikož možné riziko pro nenarozené dítě není známé.

Pokud kojíte nebo plánujete kojit, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka předtím, než začnete přípravek Esbriet užívat. Jelikož není známo, zda přípravek Esbriet přechází do mateřského mléka, Váš lékař s Vámi probere rizika a přínosy spojené s užíváním tohoto přípravku během kojení, pokud se rozhodnete kojit.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Neříďte dopravní prostředek ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, pokud máte po užití přípravku Esbriet závratě nebo se cítíte unavený(á).

### **Přípravek Esbriet obsahuje sodík**

Přípravek Esbriet obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Esbriet užívá**

Léčba přípravkem Esbriet má být zahájena a vedena pod dohledem odborného lékaře, který má zkušenosti v diagnostice a léčbě idiopatické plicní fibrózy.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Svůj léčivý přípravek obvykle obdržíte v postupně se zvyšujících dávkách, jak je uvedeno dále:

- prvních 7 dnů užívejte dávku 267 mg (1 žlutá tableta), třikrát denně s jídlem (celkem 801 mg/den),
- od 8. do 14. dne užívejte dávku 534 mg (2 žluté tablety nebo 1 oranžová tableta), třikrát denně s jídlem (celkem 1 602 mg/den),
- od 15. dne (udržovací dávka) užívejte dávku 801 mg (3 žluté tablety nebo 1 hnědou tabletu), třikrát denně s jídlem (celkem 2 403 mg/den).

Doporučená denní udržovací dávka přípravku Esbriet je 801 mg (3 žluté tablety nebo 1 hnědá tableta) třikrát denně s jídlem, což činí celkem 2403 mg/den.

Spolkněte tablety celé a zapijte je vodou, během jídla nebo po jídle, abyste snížili riziko nežádoucích účinků, jako je nevolnost (pocit nevolnosti) a závratě. Pokud příznaky přetrvávají, navštivte svého lékaře.

### Snížení dávkování kvůli nežádoucím účinkům

Pokud trpíte nežádoucími účinky, jako jsou například žaludeční potíže, jakékoli kožní reakce na sluneční záření nebo na solární lampy či významné změny hodnot Vašich jaterních enzymů, Váš lékař Vám může snížit dávku přípravku.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Esbriet, než jste měl(a)**

Pokud jste užil(a) více tablet, než jste měl(a), okamžitě kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo nejbližší nemocniční pohotovost a vezměte léčivý přípravek s sebou.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Esbriet**

Pokud si zapomenete vzít dávku, vezměte si ji, jakmile si vzpomenete. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Dodržte alespoň tříhodinový odstup mezi jednotlivými dávkami. Neužívejte více tablet, než je Vaše denní dávka předepsaná lékařem.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Esbriet**

V některých situacích může Váš lékař doporučit, abyste přestal(a) užívat přípravek Esbriet. Pokud musíte z jakéhokoliv důvodu přestat užívat přípravek Esbriet na více než 14 po sobě jdoucích dní, zahájí Váš lékař léčbu znovu na dávce 267 mg třikrát denně, přičemž postupně bude dávkování zvyšovat až na 801 mg třikrát denně.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.



#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte užívat přípravek Esbriet a okamžitě oznamte svému lékaři

- Pokud se u Vás vyskytne otok obličeje, rtů a/nebo jazyka, svědění, kopřivka, dechové potíže nebo sípavý dech nebo pocit na omdlení, jedná se o známky angioedému, závažné alergické reakce nebo anafylaxe.
- Pokud se u Vás vyskytne zažloutnutí očí nebo kůže či tmavá moč, případně spolu se svěděním kůže, bolestí v pravé horní části břicha, nechutenstvím, krvácením nebo snadnější tvorbou modřin než obvykle nebo pocitem únavy. Mohou to být známky abnormální funkce jater a mohou naznačovat poškození jater, což je méně častý nežádoucí účinek přípravku Esbriet.
- Pokud se u Vás objeví načervenalé nevyvýšené nebo kruhové skvrny na trupu, často s puchýři uprostřed, olupování kůže, vředy v ústech, hrdle, nosu, pohlavních orgánech a očích. Těmto závažným kožním vyrážkám může předcházet horečka a příznaky podobné chřipce. Tyto známky a příznaky mohou naznačovat Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxickou epidermální nekrolýzu.

#### Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat

Obráťte se na svého lékaře, pokud se u Vás objeví jakékoli nežádoucí účinky.

**Velmi časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):

- infekce krku nebo dýchacích cest vedoucích do plic a/nebo sinusitida (zánět dutin)
- pocit na zvracení (nevolnost)
- žaludeční problémy, jako je reflux kyselin, zvracení a pocit zácpy
- průjem
- trávicí nebo žaludeční potíže
- úbytek tělesné hmotnosti
- snížená chuť k jídlu
- potíže se spánkem
- únava
- závrať
- bolest hlavy
- dušnost
- kašel
- bolesti v kloubech.

**Časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):

- infekce močového měchýře
- pocit ospalosti
- změny ve vnímání chuti
- návaly horka
- žaludeční problémy, jako je pocit nadmutosti, bolest břicha a nepříjemné pocity v břiše, pálení žáhy a plynatost
- krevní testy mohou ukazovat zvýšené hladiny jaterních enzymů
- kožní reakce po vystavování se slunci nebo po použití slunečních lamp
- kožní problémy, jako je svědění kůže, začervenání kůže nebo červená kůže, suchá kůže, kožní vyrážka
- svalová bolest
- pocit slabosti nebo pocit nedostatku energie
- bolest na hrudi
- spálení sluncem.

**Méně časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí):

- nízké hodnoty sodíku v krvi. To může způsobovat bolest hlavy, závrať, zmatenost, slabost, svalové křeče nebo pocit na zvracení a zvracení.
- krevní testy mohou ukazovat pokles bílých krvinek.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Esbriet uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky, blistru a na krabici za „Použitelné do“ nebo za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní opatření pro uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Esbriet obsahuje**

#### *Tablety 267 mg*

Léčivou látkou je pirfenidonum. Jedna potahovaná tableta obsahuje 267 mg pirfenidonu.

Dalšími složkami jsou: mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy, povidon (K 30), koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.

Potahová vrstva obsahuje: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, mastek, žlutý oxid železitý (E172).

#### *Tablety 534 mg*

Léčivou látkou je pirfenidonum. Jedna potahovaná tableta obsahuje 534 mg pirfenidonu.

Dalšími složkami jsou: mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy, povidon (K 30), koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.

Potahová vrstva obsahuje: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, mastek, žlutý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172).

#### *Tablety 801 mg*

Léčivou látkou je pirfenidonum. Jedna potahovaná tableta obsahuje 801 mg pirfenidonu.

Dalšími složkami jsou: mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy, povidon (K 30), koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.

Potahová vrstva obsahuje: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, mastek, červený oxid železitý (E172) a černý oxid železitý (E172).

### **Jak přípravek Esbriet vypadá a co obsahuje toto balení**




#### Tablety 267 mg

Přípravek Esbriet 267 mg potahované tablety jsou žluté, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým nápisem “PFD”.

Balení obsahuje buď jednu lahvičku s 21 tabletami, nebo dvě lahvičky, z nichž každá obsahuje 21 tablet (celkem 42 tablet), jednu lahvičku s 42 tabletami, jednu lahvičku s 90 tabletami, dvě lahvičky, z nichž každá obsahuje 90 tablet (celkem 180 tablet), nebo jednu lahvičku se 180 tabletami.

Balení s blistry obsahuje 21, 42, 84 nebo 168 potahovaných tablet a vícenásobné balení obsahuje 63 (balení na 2týdenní úvodní léčbu 21+42) nebo 252 (balení na udržovací léčbu 3x84) potahovaných tablet.

Každý blistrový strip 267 mg obsahuje 63 potahovaných tablet a je označen následujícími symboly a zkratkami dnů pro připomenutí k podání dávky třikrát denně:

 (východ slunce; ranní dávka)  (slunce; polední dávka) a  (měsíc; večerní dávka).

Po Út St Čt Pá So Ne

#### Tablety 534 mg

Přípravek Esbriet 534 mg potahované tablety jsou oranžové, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „PFD“.

Balení obsahuje buď jednu lahvičku s 21 tabletami, nebo jednu lahvičku s 90 tabletami.




#### Tablety 801 mg

Přípravek Esbriet 801 mg potahované tablety jsou hnědé, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „PFD“.

Balení obsahuje jednu lahvičku s 90 tabletami.

Balení s blistry obsahuje 84 potahovaných tablet a vícenásobné balení obsahuje 252 (balení na udržovací léčbu 3x84) potahovaných tablet.

Každý blistrový strip 801 mg je označen následujícími symboly a zkratkami dnů pro připomenutí k podání dávky třikrát denně:

 (východ slunce; ranní dávka)  (slunce; polední dávka) a  (měsíc; večerní dávka).

Po Út St Čt Pá So Ne

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

### **Výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **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  
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

**Luxembourg/Luxemburg**  
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

**Malta**  
(See Ireland)

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

**PŘÍLOHA IV**  
**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pirfenidonu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům z hlášení po uvedení přípravku na trh výbor PRAC považuje kauzální vztah Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy s pirfenidonem za přinejmenším možný. Výbor PRAC došel k závěru, že souhrn informací o přípravcích obsahujících pirfenidon mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se pirfenidonu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících pirfenidon zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.