

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 267 mg kapsuli iebsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula fiha 267 mg pirfenidone.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa (kapsula).

Kapsula f'biċċtejn bil-parti ta' taht lewn abjad sa abjad maħmuġ opak u b'kappa lewn abjad sa abjad maħmuġ opak stampata b'"PFD 267 mg" b'linka kannella u li fiha trab bajdani sa isfar ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Esbriet huwa indikat fl-adulti għall-kura tal-fibrozi pulmonari idjopatika (IPF - *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*) hafifa sa moderata.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Il-kura b'Esbriet għandha tinbeda u tkun sorveljata minn tobba speċjalisti li għandhom esperjenza fid-dijanjozi u l-kura tal-IPF.

Pożoloġija

Adulti

Meta tibda l-kura, id-doża għandha tkun titrata sad-doża rakkomandata ta' kuljum ta' disa' kapsuli kuljum fuq perijodu ta' 14-il jum kif ġej:

- Jum 1 sa 7: kapsula waħda, tliet darbiet kuljum (801 mg/jum)
- Jum 8 sa 14: żewġ kapsuli, tliet darbiet kuljum (1602 mg/jum)
- Minn jum 15 'il quddiem: tliet kapsuli, tliet darbiet kuljum (2403 mg/jum)

Id-doża ta' manteniment ta' kuljum rakkomandata ta' Esbriet hija tliet kapsuli ta' 267 mg tliet darbiet kuljum ma' xi haġa tal-ikel għal total ta' 2403 mg/jum.

Doži oghla minn 2403 mg/jum mhumiex rakkomandati għall-ebda pazjent (ara sezzjoni 4.9).

Pazjenti li jaqbzū 14-il jum konsekuttiv jew aktar ta' kura b'Esbriet għandhom jibdeu il-kura mill-ġdid billi jerġgħu jiehdu l-kors ta' titrazzjoni inizjali ta' ġimaghatejn sad-doża rakkomandata ta' kuljum.

Jekk il-kura tiġi interrotta għal inqas minn 14-il jum konsekuttiv, id-doża tista' titkompla fid-doża rakkomandata ta' kuljum preċedenti mingħajr titrazzjoni.

Agġustamenti tad-doża u kunsiderazzjonijiet oħrajn għal użu mingħajr periklu

Avvenimenti gastro-intestinali: F'pazjenti li jkollhom intolleranza għat-terapija minhabba effetti gastro-intestinali mhux mixtieqa, il-pazjenti għandhom jiġu mfakkra biex jiehdu l-medicina ma' xi haġa tal-ikel. Jekk is-sintomi jippersistu, id-doża ta' pirfenidone tista' titnaqqas għal kapsula 1 sa 2

(267 mg – 534 mg), darbtejn sa tliet darbiet/jum ma' xi haġa tal-ikel biż-żieda gradwali sad-doża rakkomandata ta' kuljum skont kif tkun ittollerata. Jekk is-sintomi jippersistu, il-pazjenti jistgħu jingħataw istruzzjonijiet sabiex iwaqqfu l-kura għal ġimgha sa ġimghatejn sabiex iwaqqfu s-sintomi.

Reazzjoni ta' fotosensittività jew raxx: Pazjenti li jkollhom reazzjoni ta' fotosensittività hafifa sa moderata jew raxx għandhom jiġu mfakkra biex jużaw prodott kontra x-xemx kuljum u jevitaw li joqgħodu fix-xemx (ara sezzjoni 4.4). Id-doża ta' pifrenidone tista' titnaqqas għal 3 kapsuli/jum (kapsula waħda tliet darbiet kuljum). Jekk ir-raxx ikompli wara 7 ijiem, Esbriet għandu jitwaqqaf għal 15-il jum, b'żieda gradwali sad-doża rakkomandata ta' kuljum bl-istess mod bħal fil-perjodu ta' żieda gradwali tad-doża.

Pazjenti li jkollhom reazzjoni ta' fotosensittività jew raxx qawwi għandhom jingħataw istruzzjonijiet sabiex iwaqqfu d-doża u jieħdu parir mediku (ara sezzjoni 4.4). Ladarba r-raxx jieqaf, Esbriet jista' jinbeda mill-ġdid u jiżdied gradwalment sad-doża rakkomandata ta' kuljum fid-diskrezzjoni tat-tabib.

Funzjoni epatika: F'każ ta' żieda sinifikanti ta' alanine u/jew aspartate aminotransferases (ALT/AST) biż-żieda jew mingħajr żieda ta' bilirubin, id-doża ta' pifrenidone għandha tiġi aġġustata jew il-kura għandha titwaqqaf skont il-linji gwida elenkati fis-sezzjoni 4.4.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemmx hteġa ta' aġġustament tad-doża għal pazjenti li jkollhom 65 sena jew aktar (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

M'hemmx hteġa ta' aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif sa moderat (i.e. Child-Pugh Klassi A u B). Madankollu, minhabba li l-livelli fil-plazma ta' pifrenidone jistgħu jiżdiedu f'ċerti individwi b'indeboliment epatiku hafif sa moderat, għandha tintuża kawtela fil-kura b'Esbriet f'din il-popolazzjoni. Terapija b'Esbriet m'għandhiex tintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever jew b'marda tal-fwied fl-aħħar stadju (ara sezzjoni 4.3, 4.4 u 5.2).

Indeboliment renali

M'hemmx hteġa ta' aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali hafif. Esbriet għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment renali moderat (CrCl 30-50 ml/min). It-terapija b'Esbriet m'għandhiex issir fuq pazjenti b'indeboliment renali sever (CrCl <30 ml/min) jew b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju li jkun jehtieġ id-dijalisi (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Esbriet fil-popolazzjoni pedjatrika għal indikazzjoni ta' IPF.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Esbriet huwa għall-użu orali. Il-kapsuli għandhom jinbelghu shaħ mal-ilma u għandhom jittieħdu ma' xi haġa tal-ikel sabiex tonqos il-possibbiltà ta' nawjsa u sturdament (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Passat ta' anġjoedima b'pifrenidone (ara sezzjoni 4.4).
- Użu konkomitanti ta' fluvoxamine (ara sezzjoni 4.5).
- Indeboliment epatiku sever jew mard tal-fwied fl-aħħar stadju (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).
- Indeboliment renali sever (CrCl <30 ml/min) jew mard tal-kliwi fl-aħħar stadju li jkun jehtieġ id-dijalisi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Funzjoni epatika

Židiet ta' ALT u AST $>3 \times$ il-limitu massimu tan-normal (ULN - *upper limit of normal*) gew irrappurtati f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu terapija b'Esbriet. B'mod rari dawn kienu assoċjati ma' zidiet fl-istess waqt tal-bilirubina totali fis-serum. Testijiet tal-funzjoni tal-fwied (ALT, AST u bilirubin) għandhom isiru qabel ma tinbeda l-kura b'Esbriet, u sussegwentement kull xahar għall-ewwel 6 xhur u mbagħad kull 3 xhur minn hemm 'il quddiem (ara sezzjoni 4.8). F'każ ta' zieda sinifikanti ta' aminotransferases tal-fwied, id-doża ta' Esbriet għandha tiġi aġġustata jew il-kura għandha titwaqqaf skont il-linji gwida elenkati hawn taht. F'pazjenti b'żidiet ikkonfermati ta' ALT, AST jew bilirubin waqt il-kura, jistgħu jkunu meħtieġa l-aġġustamenti fid-doži li ġejjin.

Rakkomandazzjonijiet f'każ ta' zidiet ta' ALT/AST

Jekk pazjent juri zieda ta' aminotransferase minn >3 sa $\leq 5 \times$ ULN wara li jibda t-terapija b'Esbriet, għandhom jitwaqqfu l-prodotti mediċinali li jfixxlu lil xulxin, jiġu esklużi kawzi oħrajn, u l-pazjent għandu jkun sorveljat sew. Jekk ikun klinikament xieraq id-doża ta' Esbriet għandha titnaqqas jew titwaqqaf. Meta t-testijiet tal-funzjoni tal-fwied ikunu mill-ġdid fil-limiti normali, Esbriet jista' jizjed gradwalment mill-ġdid għad-doża rakkomandata ta' kuljum jekk tkun ittollerata.

Jekk pazjent juri zieda ta' aminotransferase ta' $\leq 5 \times$ ULN flimkien ma' sintomi jew iperbilirubinemija, Esbriet għandu jitwaqqaf u l-pazjent m'għandux jingħata l-kura mill-ġdid.

Jekk pazjent juri zieda ta' aminotransferase ta' $>5 \times$ ULN, Esbriet għandu jitwaqqaf u l-pazjent m'għandux jingħata l-kura mill-ġdid.

Indeboliment epatiku

F'suġġetti b'indeboliment epatiku moderat (i.e. Child-Pugh Klassi B), l-espozizzjoni għal pirfenidone ziedet b'60%. Esbriet għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif sa moderat ezistenti minn qabel (i.e. Child-Pugh Klassi A u B) minhabba l-possibbiltà ta' zieda fl-espozizzjoni għal pirfenidone. Il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità b'mod speċjali jekk ikunu qegħdin jiehdu inibitur ta' CYP1A2 magħruf fl-istess hin (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2). Esbriet ma ġiex studjat f'individwi b'indeboliment epatiku sever u Esbriet m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 4.3).

Reazzjoni ta' fotosensittività u raxx

L-espozizzjoni għad-dawl tax-xemx dirett (inklużi l-lampi li jitfgħu raġġi ultravjola) għandha tkun evitata jew imnaqqa waqt il-kura b'Esbriet. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet sabiex jużaw krema kontra x-xemx kuljum, jilbsu hwejjeġ li jiproteġu mill-espozizzjoni għax-xemx, u jevitaw prodotti mediċinali oħrajn magħrufa li jikkawżaw fotosensittività. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet sabiex jirrappurtaw sintomi ta' reazzjoni ta' fotosensittività jew raxx lit-tabib tagħhom. Reazzjonijiet ta' fotosensittività severi mhumiex komuni. Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti tad-doża jew twaqqif temporanju tal-kura f'każijiet ħfief sa severi ta' reazzjoni ta' fotosensittività jew raxx (ara sezzjoni 4.2).

Angjoedima

Kien hemm rapporti ta' angjoedima (xi whud serji) bħal nefha fil-wiċċ, xufftejn u/jew ilsien li jistgħu jkunu assoċjati ma' diffikultà biex tiehu n-nifs jew tharhir, assoċjati mal-użu ta' Esbriet fl-ambjent ta' wara t-qegħid fis-suq. Għalhekk, pazjenti li jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' angjoedima wara l-ghoti ta' Esbriet għandhom iwaqqfu l-kura immedjatament. Pazjenti b'angjoedima għandhom jiġu mmanigjati skont kura standard. Esbriet m'għandux jintuża f'pazjenti b'passat ta' angjoedima minhabba Esbriet (ara sezzjoni 4.3).

Sturdament

Sturdamenti gew irrappurtati minn pazjenti li kienu qegħdin jiehdu Esbriet. Għalhekk, il-pazjenti għandhom ikunu jafu kif jirreagixxu għal din il-mediċina qabel ma jagħmlu xi attivitajiet li jkunu jeħtieġu vigilanza mentali jew koordinazzjoni (ara sezzjoni 4.7). Fi studji kliniċi, il-parti l-kbira tal-

pazjenti li kellhom sturdament kellhom każ wiehed, u l-parti l-kbira tal-kazijiet għaddew, b'tul medjan ta' 22 gurnata. Jekk l-isturdament ma jgħaddix jew jekk jiggrava, jista' jkun meħtieġ agġustament tad-doża jew saħansitra li titwaqqaf id-doża ta' Esbriet.

Gheja

Gheja giet irrappurtata f'pazjenti li jiehdu Esbriet. Għaldaqstant, il-pazjenti għandhom ikunu jafu kif jirreagixxu għal din il-medicina qabel ma jagħmlu xi attivitajiet li jkunu jeħtieġu vigilanza mentali jew koordinazzjoni (ara sezzjoni 4.7).

Telf ta' piż

Telf ta' piż gie rrappurtat f'pazjenti kkurati b'Esbriet (ara sezzjoni 4.8). It-tobba għandhom jissorveljaw il-piż tal-pazjent, u meta jkun xieraq jinkoraġġixxu zieda fl-ammont ta' kaloriġi jekk it-telf tal-piż jitqies li jkun ta' sinifikat kliniku.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Madwar 70-80% ta' pifrenidone jiġi metabolizzat permezz ta' CYP1A2 b'kontribuzzjoni minuri minn isoenzimi ta' CYP oħrajn li jinkludu CYP2C9, 2C19, 2D6, u 2E1.

Il-konsum tal-meraq tal-grejpfrut huwa assoċjat mal-inibizzjoni ta' CYP1A2 u għandu jkun evitat waqt il-kura b'pifrenidone.

Fluvoxamine u inibituri ta' CYP1A2

Fi studju ta' Fazi 1, l-għoti ta' Esbriet flimkien ma' fluvoxamine (inibitur qawwi ta' CYP1A2 b'effetti ta' inibizzjoni fuq isoenzimi ta' CYP oħrajn [CYP2C9, 2C19, u 2D6]) irriżulta f'zieda ta' erba' darbiet fl-espożizzjoni għal pifrenidone f'persuni li ma jpejpu.

Esbriet huwa kontra-indikat f'pazjenti li jużaw ukoll fluvoxamine (ara sezzjoni 4.3). Fluvoxamine għandu jitwaqqaf qabel tibda t-terapija b'Esbriet u evitat waqt it-terapija b'Esbriet minhabba t-tneħħija mnaqqsa ta' pifrenidone. Terapiji oħrajn li huma inibituri kemm ta' CYP1A2 kif ukoll ta' isoenzima oħra jew aktar ta' CYP involuti fil-metabolizmu ta' pifrenidone (eż. CYP2C9, 2C19, u 2D6) għandhom ikunu evitati waqt il-kura b'pifrenidone.

Ekstrapolazzjonijiet *in vitro* u *in vivo* jindikaw li impedituri qawwija u selettivi ta' CYP1A2 (eż. enoxacin) jistgħu jzidu l-espożizzjoni ta' pifrenidone b'madwar darbtejn sa 4 darbiet. Jekk l-użu fl-istess waqt ta' Esbriet u impeditur qawwi u selettiv ta' CYP1A2 ma jstax jiġi evitat, id-doża ta' pifrenidone għandha tiġi mnaqqsa għal 801 mg kuljum (kapsula waħda, tliet darbiet kuljum). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorati mill-qrib għall-ħruġ ta' reazzjonijiet avversi bit-terapija ta' Esbriet. Waqqaf Esbriet jekk meħtieġ (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

L-għoti fl-istess waqt ta' Esbriet u 750 mg ciprofloxacina (impeditur moderat ta' CYP1A2) zied l-espożizzjoni ta' pifrenidone b'81%. Jekk ciprofloxacina fid-doża ta' 750 mg darbtejn kuljum ma jstax jiġi evitat, id-doża ta' pifrenidone għandha titnaqqas għal 1602 mg kuljum (żewġ kapsuli, tliet darbiet kuljum). Esbriet għandu jintuża b'kawtela meta ciprofloxacina jintuża f'doża ta' 250 mg jew 500 mg darba jew darbtejn kuljum.

Esbriet għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti trattati b'impedituri moderati oħra ta' CYP1A2 (eż. amiodarone, propafenone).

Għandha tinghata attenzjoni speċjali ukoll jekk jintużaw inibituri ta' CYP1A2 flimkien ma' inibituri qawwijin ta' isoenzima oħra jew aktar ta' CYP involuti fil-metabolizmu ta' pifrenidone, bħal CYP2C9 (eż. amiodarone, fluconazole), 2C19 (eż. chloramphenicol) u 2D6 (eż. fluoxetine, paroxetine).

Tipjip u indutturi ta' CYP1A2

Studju ta' interazzjoni ta' Fazi 1 evalwa l-effett tat-tipjip ta' sigaretti (induttur ta' CYP1A2) fuq il-farmakokinetika ta' pifrenidone. L-espożizzjoni għal pifrenidone f'dawk li jpejpu kienet 50% ta' dik

osservata f' dawk li ma jpejpu. It-tipjip għandu l-potenzjal li jinduċi l-produzzjoni ta' enzimi tal-fwied u b'hekk iżid it-tnehhija tal-medicina u jnaqqas l-espozizzjoni. L-użu konkomitanti ta' indutturi qawwija ta' CYP1A2 inkluż it-tipjip għandu jkun evitat waqt terapija b'Esibriet abbażi tar-relazzjoni osservata bejn it-tipjip tas-sigaretti u l-potenzjal tiegħu li jinduċi CYP1A2. Il-pazjenti għandhom ikunu mhegga jwaqqfu l-użu ta' indutturi qawwija ta' CYP1A2 u jieqfu jpejpu qabel u waqt il-kura b'pirfenidone.

Fil-każ ta' indutturi moderati ta' CYP1A2 (eż. omeprazole), l-użu konkomitanti jista' teoretikament jirriżulta fit-tnaqqis tal-livelli ta' pirfenidone fil-plażma.

L-għoti flimkien ta' prodotti medicinali li jaġixxu bħala indutturi qawwijin kemm ta' CYP1A2 kif ukoll tal-isoenzimi ta' CYP l-oħrajn involuti fil-metaboliżmu ta' pirfenidone (eż. rifampicin) jista' jirriżulta fit-tnaqqis sinifikanti tal-livelli ta' pirfenidone fil-plażma. Dawn il-prodotti medicinali għandhom ikunu evitati kull meta jkun possibbli.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemm l-ebda *data* mill-użu ta' Esibriet f'nisa tqal.

Fl-animali jsehh it-trasferiment fil-placenta ta' pirfenidone u/jew tal-metaboliti tiegħu bil-possibbiltà li jakkumula pirfenidone u/jew il-metaboliti tiegħu fil-fluwidu amnjotiku.

F'dozi għoljin ($\geq 1,000$ mg/kg/jum) il-firien kellhom titwil tal-ġestazzjoni u tnaqqis fil-vijabbiltà tal-fetu.

Bħala miżura ta' prekawzjoni, huwa aħjar li jiġi evitat l-użu ta' Esibriet waqt it-tqala.

Treddigh

Mhuwix magħruf jekk pirfenidone jew il-metaboliti tiegħu jitnehhewx fil-halib tal-bniedem. *Data* farmakokinetika disponibbli fl-animali uriet tnehhija ta' pirfenidone u/jew il-metaboliti tiegħu fil-halib bil-potenzjal li jakkumula pirfenidone u/jew il-metaboliti tiegħu fil-halib (ara sezzjoni 5.3). Ma jistax ikun eskluż ir-riskju għat-tarbija li qed tiġi mreddgħa.

Għandha tittiehed deċizzjoni dwar jekk jitwaqqafx it-treddigh jew titwaqqafx it-terapija b'Esibriet, billi wiehed jikkunsidra l-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija b'Esibriet għall-omm.

Fertilità

Ma ġewx osservati effetti avversi fuq il-fertilità fi studji prekliniċi (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Esibriet jista' jikkawża sturdament u għeja, li jista' jkollhom effett moderat fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni, għalhekk il-pazjenti għandhom joqghodu attenti meta jsuqu jew ihaddmu magni jekk ihossu dawn is-sintomi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi rrapurtati bl-aktar mod frekwenti waqt l-esperjenza tal-istudju kliniku b'Esibriet f'doża ta' 2,403 mg/jum meta mqabbel mal-placebo, rispettivament, kienu nawsja (32.4% kontra 12.2%), raxx (26.2% kontra 7.7%), dijarea (18.8% kontra 14.4%), għeja (18.5% kontra 10.4%), dispepsja (16.1% kontra 5.0%), anoressija (11.4% kontra 3.5%), uġigh ta' ras (10.1% kontra 7.7%), u reazzjoni ta' fotosensittività (9.3% kontra 1.1%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Is-sigurtà ta' Esbriet giet evalwata fi studji kliniċi li nkludew 1,650 voluntier u pazjent. Aktar minn 170 pazjent ġew investigati fi studji miftuħa għal aktar minn hames snin u xi wħud sa 10 snin.

Tabella 1 turi r-reazzjonijiet avversi rrappurtati bi frekwenza ta' $\geq 2\%$ f'623 pazjent li kienu qegħdin jingħataw Esbriet fid-doża rakkomandata ta' 2,403 mg/jum fi tliet studji importanti migbura f'daqqa ta' Fażi 3. Reazzjonijiet avversi minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma elenkati wkoll f'tabella 1. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-Klassifikazzjoni tas-Sistema tal-Organi (SOC - *System Organ Class*) u f'kull grupp ta' frekwenza [Komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$)] ir-reazzjonijiet avversi l-aktar serji huma mnizzlin l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 1 Reazzjonijiet Avversi skont SOC u l-frekwenza MedDRA	
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni	Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq; infezzjoni fl-apparat urinarju
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Rari	Agranulocitosi ¹
Disturbi fis-sistema immuni	
Mhux komuni	Angjoedima ¹
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni hafna	Anoressija
Komuni	Tnaqqis fil-piż; nuqqas ta' aptit
Disturbi psikjatriċi	
Komuni	Insomnja
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni hafna	Ugħigh ta' ras
Komuni	Sturdament; nġhas; disgewzja; letarġija
Disturbi vaskulari	
Komuni	Fwawar
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni	Qtuġh ta' nifs; sogħla; sogħla produttiva
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni hafna	Dispepsja; nawsja; dijareja
Komuni	Marda ta' rifluss gastroesofaġali; rimettar; distensjoni addominali; skonfort addominali; ugħigh fl-addome; ugħigh fil-parti ta' fuq tal-addome; skonfort fl-istonku; gastrite; stitikezza; gass fl-istonku
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni	Żieda ta' ALT; żieda ta' AST; zieda fil-gamma glutamyl transferase
Rari	Żieda tal-bilirubina totali fis-serum flimkien ma' żidiet ta' ALT u AST ¹
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni hafna	Reazzjoni ta' fotosensittività; raxx
Komuni	Ħakk; eritema; ġilda xotta; raxx eritematuż; raxx makulari; raxx pruritik
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni	Majalġja; artralġja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni hafna	Gheja
Komuni	Astenja; ugħigh fis-sider mhux kardijaku
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Komuni	Ħruq mix-xemx

1. Identifikati permezz ta' sorveljanza wara t-tqeghid fis-suq

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Hemm esperjenza klinika limitata dwar doži eċċessivi. Doži multipli ta' pirfenidone sa doża totali ta' 4,806 mg/jum ingħataw bhala sitt kapsuli ta' 267 mg tliet darbiet kuljum lil voluntiera adulti f' saħħithom fuq perijodu ta' żieda gradwali ta' 12-il jum. Ir-reazzjonijiet avversi kienu ħfief, temporanji, u konsistenti mar-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti rrappurtati għal pirfenidone.

Fil-każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, għandha tingħata kura medika ta' appoġġ inkluż il-monitoraġġ tas-sinjali vitali u osservazzjoni mill-qrib tal-istat kliniku tal-pazjent.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, immunosoppressanti oħrajn, Kodiċi ATC: L04AX05.

Il-mekkanizmu ta' azzjoni ta' pirfenidone ma giex stabbilit għal kollox. Madankollu, id-*data* eżistenti tissuggerixxi li pirfenidone jeżerċita kemm il-karatteristiċi antifibrotiċi kif ukoll anti-infjammatorji f' diversi sistemi *in vitro* u mudelli ta' animali ta' fibrozi pulmonari (fibrozi indotta mill-bleomycin u t-trapjant).

IPF hija marda pulmonari fibrotika u infjammatorja kronika affettwata mis-sintesi u r-rilaxx ta' cytokines pro-infjammatorji inkluż fattur tan-nekrosi tat-tumur alfa (TNF- α - *tumour necrosis factor-alpha*) u interleukin-1-beta (IL-1 β) u pirfenidone intwera li jnaqqas l-akkumulazzjoni ta' ċelluli infjammatorji b'reazzjoni għal diversi stimoli.

Pirfenidone jattenwa l-proliferazzjoni tal-fibroblasti, il-produzzjoni ta' proteini u cytokines assoċjati mal-fibrozi u ż-żieda fil-bijosintesi u l-akkumulazzjoni ta' matriċi ekstraċellulari b'reazzjoni għal fatturi ta' tkabbir ta' cytokines bħall-fattur ta' tkabbir li jtrasforma beta (TGF- β - *transforming growth factor-beta*) u l-fattur ta' tkabbir derivat mill-plejtlits (PDGF - *platelet-derived growth factor*).

Effikaċja klinika

L-effikaċja klinika ta' Esbriet ġiet studjata f' diversi ċentri f'erba' studji tal-Fażi 3, fortuwiti, *double-blind*, u kkontrollati mill-plaċebo f' pazjenti b' IPF. Tlieta mill-istudji tal-Fażi 3 (PIPF-004, PIPF-006, u PIPF-016) kienu multinazzjonali, u wiehed (SP3) sar fil-Ġappun.

PIPF-004 u PIPF-006 qabblu l-kura b' Esbriet 2403 mg/jum mal-plaċebo. L-istudji kienu kważi identiċi fl-ghamla tagħhom, bi f'it eċċezzjonijiet inkluż grupp ta' doża intermedja (1,197 mg/jum) f' PIPF-004. Fiz-żewġ studji, il-kura ingħatat tliet darbiet kuljum għal minimu ta' 72 ġimgha. Il-punt finali ewlieni fiz-żewġ studji kien il-bidla mil-Linja Bażi sat-72 Ġimgha fil-Kapaċità Vitali Forzata (FVC - *Forced Vital Capacity*) prevista f' percentwal.

Fl-istudju PIPF-004 it-tnaqqis fil-FVC prevista f' percentwal mil-Linja Bażi fit-72 Ġimgha tal-kura naqas b' mod sinifikanti f' pazjenti li ngħataw Esbriet (N=174) meta mqabbel ma' pazjenti li ngħataw il-plaċebo (N=174; p=0.001, grad ANCOVA). Il-kura b' Esbriet naqqset ukoll b' mod sinifikanti t-tnaqqis tal-FVC prevista f' percentwal mil-Linja Bażi fl-24 Ġimgha (p=0.014), is-36 Ġimgha (p<0.001), 48 (p<0.001), u s-60 Ġimgha (p<0.001). Fit-72 Ġimgha, tnaqqis tal-FVC prevista f' percentwal mil-Linja Bażi ta' $\geq 10\%$ (limitu indikattiv tar-riskju ta' mortalità fl-IPF) deher f' 20% tal-pazjenti li ngħataw Esbriet meta mqabbel ma' 35% li ngħataw il-plaċebo (Tabella 2).

Tabella 2 Valutazzjoni kategorika tal-bidla mil-Linja Baži sat-72 Ġimgha fl-FVC imbassra f'perċentwali fl-istudju PIPF-004		
	Pirfenidone 2,403 mg/jum (N = 174)	Plaċebo (N = 174)
Tnaqqis ta' $\geq 10\%$ jew mewt jew trapjant tal-pulmun	35 (20%)	60 (34%)
Tnaqqis ta' inqas minn 10%	97 (56%)	90 (52%)
Ebda tnaqqis (Bidla fl-FVC >0%)	42 (24%)	24 (14%)

Għalkemm ma kienx hemm differenza bejn il-pazjenti li ngħataw Esbriet meta mqabbel mal-plaċebo fil-bidla mil-Linja Baži sat-72 Ġimgha fid-distanza koperta waqt test ta' mixja ta' sitt minuti (6MWT - *six minute walk test*) permezz tal-grad ANCOVA speċifikat minn qabel, f'analizi *ad hoc*, 37% tal-pazjenti li ngħataw Esbriet urew tnaqqis ta' ≥ 50 m f'distanza ta' 6MWT, meta mqabbla ma' 47% tal-pazjenti li ngħataw il-plaċebo f'PIP-004.

Fl-istudju PIPF-006, il-kura b'Esbriet (N=171) ma naqqisx it-tnaqqis tal-FVC prevista f'perċentwal mil-Linja Baži fit-72 Ġimgha meta mqabbel mal-plaċebo (N=173; p=0.501). Madankollu, il-kura b'Esbriet naqqset it-tnaqqis tal-FVC prevista f'perċentwal mil-Linja Baži fl-24 (p<0.001), fis-36 (p=0.011), u fit-48 Ġimgha (p=0.005). Fit-72 Ġimgha, tnaqqis fl-FVC ta' $\geq 10\%$ deher fi 23% tal-pazjenti li kienu qegħdin jingħataw Esbriet u f'27% li kienu qegħdin jingħataw plaċebo (Tabella 3).

Tabella 3 Valutazzjoni kategorika tal-bidla mil-Linja Baži sat-72 Ġimgha fl-FVC imbassra f'perċentwali fl-istudju PIPF-006		
	Pirfenidone 2,403 mg/jum (N = 171)	Plaċebo (N = 173)
Tnaqqis ta' $\geq 10\%$ jew mewt jew trapjant tal-pulmun	39 (23%)	46 (27%)
Tnaqqis ta' inqas minn 10%	88 (52%)	89 (51%)
Ebda tnaqqis (Bidla fl-FVC >0%)	44 (26%)	38 (22%)

It-tnaqqis fid-distanza ta' 6MWT mil-Linja Baži sat-72 Ġimgha kien imnaqqas b'mod sinifikanti meta mqabbel mal-plaċebo fi studju PIPF-006 (p <0.001, grad ANCOVA). Barra minn hekk, f'analizi *ad hoc*, 33% tal-pazjenti li ngħataw Esbriet urew tnaqqis ta' ≥ 50 m f'distanza ta' 6MWT, meta mqabbla ma' 47% tal-pazjenti li ngħataw plaċebo f'PIP-006.

F'analizi komuni tas-sopravivenza f'PIP-004 u f'PIP-006 ir-rata ta' mortalità fil-grupp ta' Esbriet 2403 mg/jum kienet ta' 7.8% meta mqabbla ma' 9.8% bil-plaċebo (HR 0.77 [CI ta' 95%, 0.47-1.28]).

PIP-016 qabbel kura b'Esbriet 2,403 mg/jum ma' plaċebo. Kura ngħatat tliet darbiet kuljum għal 52 ġimgha. Il-punt finali primarju kien il-bidla mil-Linja Baži sa Ġimgha 52 f'FVC imbassra f'perċentwali. F'total ta' 555 pazjent, FVC medjana imbassra f'perċentwali fil-linja baži u %DL_{CO} kienu ta' 68% (firxa: 48-91%) u 42% (firxa: 27-170%), rispettivament. Tnejn fil-mija tal-pazjenti kellhom FVC imbassra f'perċentwali taħt 50% u 21% tal-pazjenti kellhom DL_{CO} imbassar f'perċentwali anqas minn 35% fil-Linja Baži.

Fi studju PIPF-016, it-tnaqqis f'FVC imbassra f'perċentwali mil-Linja Baži f'Ġimgha 52 tal-kura kien imnaqqas b'mod sinifikanti f'pazjenti li jirċievu Esbriet (N=278) meta mqabbel ma' pazjenti li jirċievu plaċebo (N=277; p<0.000001, grad ANCOVA). Kura b'Esbriet naqqset b'mod sinifikanti wkoll it-tnaqqis f'FVC imbassra f'perċentwali mil-Linja Baži f'Ġimghat 13 (p<0.000001), 26 (p<0.000001), u 39 (p=0.000002). F'Ġimgha 52, tnaqqis mil-Linja Baži f'FVC imbassra f'perċentwali ta' $\geq 10\%$ jew mewt kien osservat fi 17% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Esbriet meta mqabbel ma' 32% li kienu qed jirċievu plaċebo (Tabella 4).

Tabella 4 Valutazzjoni kategorika tal-bidla mil-Linja Baži sa Ġimgha 52 fl-FVC imbassra f'perċentwali fi studju PIPF-016		
	Pirfenidone 2,403 mg/jum (N = 278)	Plaċebo (N = 277)
Tnaqqis ta' $\geq 10\%$ jew mewt	46 (17%)	88 (32%)
Tnaqqis ta' inqas minn 10%	169 (61%)	162 (58%)
L-ebda tnaqqis (bidla fl-FVC >0%)	63 (23%)	27 (10%)

It-tnaqqis fid-distanza ta' mixi matul 6MWT mil-Linja Baži sa Ġimgha 52 kien imnaqqas b'mod sinifikanti f'pazjenti li kienu qed jirċievu Esbriet meta mqabbel ma' pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo f'PIPF-016 ($p=0.036$, grad ANCOVA); 26% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Esbriet urew tnaqqis ta' ≥ 50 m fid-distanza ta' 6MWT meta mqabbel ma' 36% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo.

F'analizi miġbura speċifikata minn qabel ta' studji PIPF-016, PIPF-004, u PIPF-006 f'Xahar 12, il-mewt minn kull kawża kienet anqas b'mod sinifikanti fil-grupp ta' Esbriet 2403 mg/jum (3.5%, 22 minn 623 pazjent) meta mqabbel ma' plaċebo (6.7%, 42 minn 624 pazjent), li wassal għal tnaqqis ta' 48% fir-riskju ta' mewt minn kull kawża fl-ewwel 12-il xahar (HR 0.52 [CI ta' 95%, 0.31-0.87], $p=0.0107$, test log-rank).

L-istudju (SP3) f'pazjenti Ġappunizi qabbel pirfenidone 1800 mg/jum (komparabbli ma' 2403 mg/jum fil-popolazzjonijiet Amerikani u Ewropej ta' PIPF-004/006 fuq baži ta' piż normalizzat) ma' plaċebo (N=110, N=109, rispettivament). Il-kura b'pirfenidone naqqset b'mod sinifikanti t-tnaqqis medju fil-kapaċità vitali (VC - *vital capacity*) fit-52 Ġimgha (il-punt finali ewlieni) meta mqabbel mal-plaċebo (-0.09 ± 0.02 l kontra -0.16 ± 0.02 l rispettivament, $p=0.042$).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'Esbriet f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-IPF (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

L-ġhoti ta' kapsuli Esbriet mal-ikel jirrizulta fi tnaqqis kbir fis-Cmax (sa 50%) u effett iżgħar fuq l-AUC, meta mqabbel mal-istat sajjem. Wara l-ġhoti orali ta' doża waħda ta' 801 mg lil voluntiera anzjani adulti f'saħħithom (50-66 sena) wara li kielu, ir-rata tal-assorbiment ta' pirfenidone naqset, filwaqt li l-AUC fl-istat mitmugh kienet ta' madwar 80-85% tal-AUC osservata fl-istat sajjem. Bijoeqwivalenza ntweriet fi stat sajjem meta tqabblat il-pillola ta' 801 mg ma' tliet kapsuli ta' 267 mg. Fi stat mitmugh, il-pillola ta' 801 mg laħqet kriterji ta' bijoeqwivalenza abbazi ta' kejl tal-AUC meta mqabbla mal-kapsuli, filwaqt li l-intervalli ta' kunfidenza ta' 90% għal Cmax (108.26% - 125.60%) qabeż bi ftiit il-limitu ta' fuq tal-bijoeqwivalenza standard (CI ta' 90%: 80.00% - 125.00%). L-effett tal-ikel fuq l-AUC orali ta' pirfenidone kien konsistenti bejn il-formulazzjonijiet tal-pilloli u l-kapsuli. Meta mqabbel mal-istat sajjem, l-ġhoti ta' xi waħda mill-formulazzjonijiet mal-ikel naqqas Cmax ta' pirfenidone, bil-pillola Esbriet tnaqqas Cmax kemxejn inqas (b'40%) mill-kapsuli Esbriet (b'50%). Incidenza mnaqqsa ta' avvenimenti avversi (nawsja u sturdament) kienet osservata fis-sugġetti li kielu meta mqabbla mal-grupp sajjem. Għaldaqstant huwa rakkomandat li Esbriet jingħata mal-ikel sabiex tonqos l-incidenza ta' nawsjia u sturdament.

Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' pirfenidone ma' gietx determinata fil-bnedmin.

Distribuzzjoni

Pirfenidone jehel mal-proteini tal-plażma tal-bniedem, primarjament ma' albumina fis-serum. Il-medja ġenerali ta' twaħhil kienet tvarja minn 50% sa 58% f'konċentrazzjonijiet osservati fi studji kliniċi

(1 sa 100 µg/ml). Il-volum ta' distribuzzjoni medju fi stat fiss orali apparenti huwa ta' madwar 70 l, li jindika li d-distribuzzjoni ta' pirfenidone għat-tessuti hija modesta.

Bijotrasformazzjoni

Madwar 70-80% ta' pirfenidone jiġi metabolizzat permezz ta' CYP1A2 b'kontribuzzjoni minuri minn isoenzimi oħrajn ta' CYP li jinkludu CYP2C9, 2C19, 2D6, u 2E1. *Data in vitro* tindika xi attività farmakologikament rilevanti tal-metabolit magġuri (*5-carboxy-pirfenidone*) f'koncentrazzjonijiet li jaqbu l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma f'pazjenti b'IPF. Dan jista' jsir klinikament rilevanti f'pazjenti b'indeboliment renali moderat fejn l-espożizzjoni tal-plażma għal 5-carboxy-pirfenidone tiżdied.

Eliminazzjoni

It-tnehhija orali ta' pirfenidone tidher modestament saturabbli. Fi studju ta' dozi multipli u ta' firxa ta' dozi f'adulti anzjani f'saħħithom li ngħataw dozi li kienu jvarjaw minn 267 mg sa 1,335 mg tliet darbiet kuljum, it-tnehhija medja naqset b'madwar 25% f'dozi oghla minn 801 mg tliet darbiet kuljum. Wara l-ghoti ta' doza wahda ta' pirfenidone f'adulti anzjani f'saħħithom, il-*half-life* tat-tnehhija terminali apparenti medja kienet ta' madwar 2.4 sigħat. Madwar 80% ta' doza ta' pirfenidone mogħtija oralment titneħħa fl-awrina fi żmien 24 siegħa wara d-doza. Il-parti l-kbira ta' pirfenidone jitneħħa bhala l-metabolit 5-carboxy-pirfenidone (>95% minn dak irkuprat), b'inqas minn 1% ta' pirfenidone jitneħħa mingħajr bidla fl-awrina.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku

Il-farmakokinetika ta' pirfenidone u l-metabolit 5-carboxy-pirfenidone kienu mqabbla f'suġġetti b'indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh Klassi B) u f'suġġetti b'funzjoni epatika normali. Ir-rizultati urew li kien hemm żieda medja ta' 60% fl-espożizzjoni għal pirfenidone wara doza wahda ta' 801 mg pirfenidone (3 x 267 mg kapsula) f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat. Pirfenidone għandu jintuza b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif sa moderat u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità b'mod speċjali jekk ikunu qegħdin jiehdu inibitur magħruf ta' CYP1A2 fl-istess hin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Esbriet huwa kontraindikata f'indeboliment epatiku sever u f'mard tal-fwied tal-aħħar stadju (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Indeboliment renali

Ma ġewx osservati differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' pirfenidone f'suġġetti b'indeboliment renali hafif sa sever meta mqabbla ma' suġġetti b'funzjoni renali normali. Is-sustanza oriġinali (*parent substance*) hija metabolizzata b'mod predominanti għal 5-carboxy-pirfenidone. L-AUC_{0-∞} medja (SD) ta' 5-carboxy-pirfenidone kienet oghla b'mod sinifikanti fil-gruppi b'indeboliment renali moderat (p = 0.009) u sever (p < 0.0001) milli fil-grupp b'funzjoni renali normali; 100 (26.3) mg•siegħa/L u 168 (67.4) mg•siegħa/L meta mqabbla ma' 28.7 (4.99) mg•siegħa/L rispettivament.

Grupp ta' Indeboliment Renali	Statistika	AUC _{0-∞} (mg•siegħa/L)	
		Pirfenidone	5-Carboxy-Pirfenidone
Normali n=6	Medja (SD)	42.6 (17.9)	28.7 (4.99)
	Medjan (il-25 sal-75 wieħed)	42.0 (33.1–55.6)	30.8 (24.1–32.1)
Hafif n=6	Medja (SD)	59.1 (21.5)	49.3 ^a (14.6)
	Medjan (il-25 sal-75 wieħed)	51.6 (43.7–80.3)	43.0 (38.8–56.8)
Moderat n=6	Medja (SD)	63.5 (19.5)	100 ^b (26.3)
	Medjan (il-25 sal-75 wieħed)	66.7 (47.7–76.7)	96.3 (75.2–123)
Sever n=6	Medja (SD)	46.7 (10.9)	168 ^c (67.4)
	Medjan (il-25 sal-75 wieħed)	49.4 (40.7–55.8)	150 (123–248)

AUC_{0-∞} = l-erja taht il-kurva tal-koncentrazzjoni-hin minn hin zero sal-infinità.

^a valur p kontra Normali = 1.00 (tqabbil f'pari ma' Bonferroni)

^b valur p kontra Normali = 0.009 (tqabbil f'pari ma' Bonferroni)

^c valur p kontra Normali < 0.0001 (tqabbil f'pari ma' Bonferroni)

L-espożizzjoni għal 5-carboxy-pirfenidone tizzied bi 3.5 darbiet jew aktar f'pazjenti b'indeboliment renali moderat. Attività farmakodinamika klinikament rilevanti tal-metabolit f'pazjenti b'indeboliment renali moderat ma tistax tiġi eskluża. M'hemmx hteġa ta' aġġustamenti tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali hafif li jkunu qegħdin jingħataw pirfenidone. Pirfenidone għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment renali moderat. L-użu ta' pirfenidone huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment renali sever (CrCl <30ml/min) jew b'mard tal-kliewi tal-aħħar stadju li jkun jeħtieġ id-dijalisi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni minn 4 studji fuq suġġetti f'saħħithom jew suġġetti b'indeboliment renali u studju wieħed f'pazjenti bl-IPF ma urew l-ebda effett klinikament rilevanti tal-età, is-sess jew id-daqs tal-ġisem fuq il-farmakokinetika ta' pirfenidone.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fi studji tal-effett tossiku minn doži ripetuti ġew osservati żidiet fil-piż tal-fwied fil-ġrieden, fil-firien u fil-klieb; dan spiss kien akkumpanjat minn ipertrofija ċentrilobulari epatika. Ġiet osservata rversibbiltà wara li twaqqfet il-kura. Ġiet osservata żieda fl-inċidenza ta' tumuri fil-fwied fi studji dwar ir-riskju tal-kanċer li saru fuq il-firien u l-ġrieden. Dawn is-sejbiet epatici huma konsistenti ma' induzzjoni ta' enzimi mikrosomali epatici, effett li ma ġiex osservat f'pazjenti li nġataw Esbriet. Dawn is-sejbiet ma jitqiesux rilevanti għall-bnedmin.

Żieda statistikament sinifikanti fit-tumuri fl-utru ġiet osservata fil-firien nisa li nġataw 1,500 mg/kg/jum, 37 darba d-doża umana ta' 2,403 mg/kg/jum. Ir-riżultati ta' studji mekkanistiċi jindikaw li l-okkorrenza ta' tumuri fl-utru hija aktarx relatata ma' nuqqas ta' bilanċ kroniku tal-ormoni sesswali medjat mid-dopamine li jinvolvi mekkanizmu tal-endokrina speċifiku għall-ispeċi fil-firien li mhuwiex preżenti fil-bnedmin.

Studji dwar it-tossikoloġija riproduttiva ma urew l-ebda effett avvers fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa jew fuq l-iżvilupp wara t-twelid tal-frieh fil-firien u ma kien hemm l-ebda evidenza ta' teratoġenicità fil-firien (1,000 mg/kg/jum) jew fil-fniek (300 mg/kg/jum). Fl-annimali t-trasferiment fil-plaċenta ta' pirfenidone u/jew il-metaboliti tiegħu jseħħ bil-possibbiltà ta' akkumulazzjoni ta' pirfenidone u/jew il-metaboliti tiegħu fil-fluwidu amnjotiku. F'doži għoljin (≥450 mg/kg/jum) il-firien urew titwil taċ-ċiklu tal-oestrus u inċidenza għolja ta' ċikli irregolari. F'doži għoljin (≥1,000 mg/kg/jum) il-firien urew titwil fil-ġestazzjoni u tnaqqis fil-vijabbiltà tal-fetu. L-istudji fil-firien li jreddgħu jindikaw li pirfenidone u/jew il-metaboliti tiegħu jitneħħew fil-halib bil-potenzjal ta' akkumulazzjoni ta' pirfenidone u/jew il-metaboliti tiegħu fil-halib.

Pirfenidone ma wera l-ebda indikazzjoni ta' attività mutagenika jew ġenotossika f' sensiela standard ta' testijiet u meta ttestjat taht espożizzjoni tal-UV ma kienx mutageniku. Meta kien ittestjat taht l-espożizzjoni tal-UV pirfenidone kien pożittiv fi prova fotoklastogenika fiċ-ċelluli tal-pulmun tal-hamster Ċiniz.

Fototossicità u irritazzjoni kienu nnutati fil-fniek tal-Indi wara li ngħataw pirfenidone oralment u b' espożizzjoni għad-dawl UVA/UVB. Is-severità ta' lezjonijiet fototossiċi tnaqqset bl-applikazzjoni ta' krema kontra x-xemx.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsuli

Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Povidone
Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula

Titanium dioxide (E171)
Ġelatina

Linka tal-istampar

Linka kannella S-1-16530 jew 03A2 li fiha:

Shellac
Iron oxide iswed (E172)
Iron oxide aħmar (E172)
Iron oxide isfar (E172)
Propylene glycol
Ammonium hydroxide

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin għall-folji.
3 snin għall-fliexken.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura oghla minn 30°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Daqsijiet tal-pakkett

Pakkett tal-kura inizjali ta' ġimagħtejn

7 x strixxi ta' folji tal-fojl tal-aluminju PVC/PE/PCTFE, li kull waħda fiha 3 kapsuli (għad-dożagġ ta' Ġimgha 1), ippakkjati flimkien ma' 7 x strixxi ta' folji tal-fojl tal-aluminju PVC/PE/PCTFE, li kull waħda fiha 6 kapsuli (għad-dożagġ ta' Ġimgha 2). Kull pakkett fih total ta' 63 kapsula.

Pakkett għal manteniment tal-kura ta' 4 ġimgħat

14 x strixxi ta' folji tal-fojl tal-aluminju PVC/PE/PCTFE, li kull waħda fiha 18-il kapsula (provvista ta' jumejn). Hemm disponibbli 14 x 18-il kapsula fi strixxi ta' folji perforati tal-fojl tal-aluminju PVC/PE/PCTFE għal total ta' 252 kapsula f'kull pakkett.

Flixxun abjad tal-HDPE ta' 250 ml b'tapp rezistenti għat-tfal li fih 270 kapsula.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' Frar 2011
Data tal-aħħar tiġdid: 08 ta' Settembru 2015

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 267 mg pilloli miksija b'rita
Esbriet 534 mg pilloli miksija b'rita
Esbriet 801 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 267 mg pirfenidone.
Kull pillola miksija b'rita fiha 534 mg pirfenidone.
Kull pillola miksija b'rita fiha 801 mg pirfenidone.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Esbriet 267 mg pilloli miksija b'rita huma pilloli miksija b'rita, sofor, ovali, madwar 1.3 x 0.6 ċm, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, imnaqqxa b'"PFD".
Esbriet 534 mg pilloli miksija b'rita huma pilloli miksija b'rita, orangjo, ovali, madwar 1.6 x 0.8 ċm, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, imnaqqxa b'"PFD".
Esbriet 801 mg pilloli miksija b'rita huma pilloli miksija b'rita, kannella, ovali, madwar 2 x 0.9 ċm, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, imnaqqxa b'"PFD".

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Esbriet huwa indikat f'adulti għall-kura ta' fibrozi pulmonari idjopatika (IPF - *idiopathic pulmonary fibrosis*) hafifa sa moderata.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Esbriet għandha tinbeda u tkun sorveljata minn tobbja speċjalisti li għandhom esperjenza fid-dijanjozi u l-kura tal-IPF.

Pożoloġija

Adulti

Meta tibda l-kura, id-doża għandha tkun titrata sad-doża rakkomandata ta' kuljum ta' 2403 mg/jum fuq perijodu ta' 14-il jum kif ġej:

- Jum 1 sa 7: doża ta' 267 mg mogħtija tliet darbiet kuljum (801 mg/jum)
- Jum 8 sa 14: doża ta' 534 mg mogħtija tliet darbiet kuljum (1602 mg/jum)
- Minn jum 15 'il quddiem: doża ta' 801 mg mogħtija tliet darbiet kuljum (2403 mg/jum)

Id-doża ta' manteniment ta' kuljum rakkomandata ta' Esbriet hija 801 mg tliet darbiet kuljum ma' xi haġa tal-ikel għal total ta' 2403 mg/jum.

Doži oġhla minn 2403 mg/jum mhumiex rakkomandati għall-ebda pazjent (ara sezzjoni 4.9).

Pazjenti li jaqbzū 14-il jum konsekuttiv jew aktar ta' kura b'Esbriet għandhom jibdeu il-kura mill-ġdid billi jergħu jiehdu l-kors ta' titrazzjoni inizjali ta' ġimagħtejn sad-doża rakkomandata ta' kuljum.

Jekk il-kura tiġi interrotta għal inqas minn 14-il jum konsekuttiv, id-doża tista' titkompla fid-doża rakkomandata ta' kuljum preċedenti mingħajr titrazzjoni.

Aggustamenti tad-doża u kunsiderazzjonijiet oħrajn għal użu mingħajr periklu

Avvenimenti gastro-intestinali: F'pazjenti li jkollhom intolleranza għat-terapija minhabba effetti gastro-intestinali mhux mixtieqa, il-pazjenti għandhom jiġu mfakkra biex jiehdu l-medicina ma' xi haġa tal-ikel. Jekk is-sintomi jippersistu, id-doża ta' pifrenidone tista' titnaqqas għal 267 mg – 534 mg, darbtejn sa tliet darbiet kuljum ma' xi haġa tal-ikel biż-żieda gradwali sad-doża rakkomandata ta' kuljum skont kif tkun ittollerata. Jekk is-sintomi jippersistu, il-pazjenti jistgħu jingħataw istruzzjonijiet sabiex iwaqqfu l-kura għal ġimgha sa ġimagħtejn sabiex iwaqqfu s-sintomi.

Reazzjoni ta' fotosensittività jew raxx: Pazjenti li jkollhom reazzjoni ta' fotosensittività hafifa sa moderata jew raxx għandhom jiġu mfakkra biex jużaw prodott kontra x-xemx kuljum u jevitaw li joqgħodu fix-xemx (ara sezzjoni 4.4). Id-doża ta' pifrenidone tista' titnaqqas għal 801 mg kuljum (267 mg tliet darbiet kuljum). Jekk ir-raxx ikompli wara 7 ijiem, Esbriet għandu jitwaqqaf għal 15-il jum, b'żieda gradwali sad-doża rakkomandata ta' kuljum bl-istess mod bħal fil-perjodu ta' żieda gradwali tad-doża.

Pazjenti li jkollhom reazzjoni ta' fotosensittività jew raxx qawwi għandhom jingħataw istruzzjonijiet sabiex iwaqqfu d-doża u jiehdu parir mediku (ara sezzjoni 4.4). Ladarba r-raxx jieqaf, Esbriet jista' jinbeda mill-ġdid u jiżdied gradwalment sad-doża rakkomandata ta' kuljum fid-diskrezzjoni tat-tabib.

Funzjoni epatika: F'każ ta' żieda sinifikanti ta' alanine u/jew aspartate aminotransferases (ALT/AST) biż-żieda jew mingħajr żieda ta' bilirubin, id-doża ta' pifrenidone għandha tiġi agġustata jew il-kura għandha titwaqqaf skont il-linji gwida elenkati fis-sezzjoni 4.4.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemmx hteġa ta' agġustament tad-doża għal pazjenti li jkollhom 65 sena jew aktar (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

M'hemmx hteġa ta' agġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif sa moderat (i.e. Child-Pugh Klassi A u B). Madankollu, minhabba li l-livelli fil-plazma ta' pifrenidone jistgħu jiżdiedu f'ċerti individwi b'indeboliment epatiku hafif sa moderat, għandha tintuża kawtela fil-kura b'Esbriet f'din il-popolazzjoni. Terapija b'Esbriet m'għandhiex tintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever jew b'marda tal-fwied fl-aħħar stadju (ara sezzjoni 4.3, 4.4 u 5.2).

Indeboliment renali

M'hemmx hteġa ta' agġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali hafif. Esbriet għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment renali moderat (CrCl 30-50 ml/min). It-terapija b'Esbriet m'għandhiex issir fuq pazjenti b'indeboliment renali sever (CrCl <30 ml/min) jew b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju li jkun jehtieġ id-dijalisi (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Esbriet fil-popolazzjoni pedjatrika għal indikazzjoni ta' IPF.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Esbriet huwa għall-użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma u għandhom jittiehdu ma' xi haġa tal-ikel sabiex tonqos il-possibbiltà ta' nawsja u sturdament (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Passat ta' angjoedima b'pirfenidone (ara sezzjoni 4.4).
- Użu konkomitanti ta' fluvoxamine (ara sezzjoni 4.5).
- Indeboliment epatiku sever jew mard tal-fwied fl-aħħar stadju (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).
- Indeboliment renali sever (CrCl <30 ml/min) jew mard tal-kliwi fl-aħħar stadju li jkun jehtieg id-dijalisi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Funzjoni epatika

Židiet ta' ALT u AST >3 × il-limitu massimu tan-normal (ULN - *upper limit of normal*) ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu terapija b'Esbriet. B'mod rari dawn kienu assoċjati ma' zidiet fl-istess waqt tal-bilirubina totali fis-serum. Testijiet tal-funzjoni tal-fwied (ALT, AST u bilirubin) għandhom isiru qabel ma tinbeda l-kura b'Esbriet, u sussegwentement kull xahar għall-ewwel 6 xhur u mbagħad kull 3 xhur minn hemm 'il quddiem (ara sezzjoni 4.8). F'każ ta' zieda sinifikanti ta' aminotransferases tal-fwied, id-doża ta' Esbriet għandha tiġi aġġustata jew il-kura għandha titwaqqaf skont il-linji gwida elenkati hawn taht. F'pazjenti b'żidiet ikkonfermati ta' ALT, AST jew bilirubin waqt il-kura, jistgħu jkunu meħtieġa l-aġġustamenti fid-doži li ġejjin.

Rakkomandazzjonijiet f'każ ta' zidiet ta' ALT/AST

Jekk pazjent juri zieda ta' aminotransferase minn >3 sa ≤5 x ULN wara li jibda t-terapija b'Esbriet, għandhom jitwaqqfu l-prodotti mediċinali li jfixxlu lil xulxin, jiġu esklużi kawzi oħrajn, u l-pazjent għandu jkun sorveljat sew. Jekk ikun klinikament xieraq id-doża ta' Esbriet għandha titnaqqas jew titwaqqaf. Meta t-testijiet tal-funzjoni tal-fwied ikunu mill-ġdid fil-limiti normali, Esbriet jista' jiżdedied gradwalment mill-ġdid għad-doża rakkomandata ta' kuljum jekk tkun ittollerata.

Jekk pazjent juri zieda ta' aminotransferase ta' ≤5 x ULN flimkien ma' sintomi jew iperbilirubinemija, Esbriet għandu jitwaqqaf u l-pazjent m'għandux jingħata l-kura mill-ġdid.

Jekk pazjent juri zieda ta' aminotransferase ta' >5 x ULN, Esbriet għandu jitwaqqaf u l-pazjent m'għandux jingħata l-kura mill-ġdid.

Indeboliment epatiku

F'suġġetti b'indeboliment epatiku moderat (i.e. Child-Pugh Klassi B), l-espozizzjoni għal pirfenidone żdiedet b'60%. Esbriet għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif sa moderat ezistenti minn qabel (i.e. Child-Pugh Klassi A u B) minhabba l-possibbiltà ta' zieda fl-espozizzjoni għal pirfenidone. Il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità b'mod speċjali jekk ikunu qegħdin jiehdu inibitur ta' CYP1A2 magħruf fl-istess hin (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2). Esbriet ma ġiex studjat f'individwi b'indeboliment epatiku sever u Esbriet m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 4.3).

Reazzjoni ta' fotosensittività u raxx

L-espozizzjoni għad-dawl tax-xemx dirett (inklużi l-lampi li jitfgħu raġġi ultravjola) għandha tkun evitata jew imnaqqa waqt il-kura b'Esbriet. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet sabiex jużaw krema kontra x-xemx kuljum, jilbsu hwejjeġ li jiproteġu mill-espozizzjoni għax-xemx, u jevitaw prodotti mediċinali oħrajn magħrufa li jikkawżaw fotosensittività. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet sabiex jirrappurtaw sintomi ta' reazzjoni ta' fotosensittività jew raxx lit-tabib tagħhom. Reazzjonijiet ta' fotosensittività severi mhumiex komuni. Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti tad-doża jew twaqqif temporanju tal-kura f'każijiet hfief sa severi ta' reazzjoni ta' fotosensittività jew raxx (ara sezzjoni 4.2).

Angjoedima

Kien hemm rapporti ta' angjoedima (xi whud serji) bħal nefha fil-wiċċ, xufftejn u/jew ilsien li jistgħu jkunu assoċjati ma' diffikultà biex tiehu n-nifs jew tharhir, assoċjati mal-użu ta' Esbriet fl-ambjent ta'

wara t-tqeghid fis-suq. Ghalhekk, pazjenti li jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' angjoedima wara l-ghoti ta' Esbriet għandhom iwaqqfu l-kura immedjatement. Pazjenti b'angjoedima għandhom jiġu mmanigjati skont kura standard. Esbriet m'għandux jintuża f'pazjenti b'passat ta' angjoedima minhabba Esbriet (ara sezzjoni 4.3).

Sturdament

Sturdamenti ġew irrappurtati minn pazjenti li kienu qegħdin jiehdu Esbriet. Ghalhekk, il-pazjenti għandhom ikunu jafu kif jirreagixxu għal din il-medicina qabel ma jagħmlu xi attivitajiet li jkunu jehtiegu vigilanza mentali jew koordinazzjoni (ara sezzjoni 4.7). Fi studji klinici, il-parti l-kbira tal-pazjenti li kellhom sturdament kellhom każ wiehed, u l-parti l-kbira tal-każijiet għaddew, b'tul medjan ta' 22 gurnata. Jekk l-isturdament ma jgħaddix jew jekk jiggrava, jista' jkun mehtieg agġustament tad-doza jew saħansitra li titwaqqaf id-doza ta' Esbriet.

Gheja

Gheja ġiet irrappurtata f'pazjenti li jiehdu Esbriet. Għaldaqstant, il-pazjenti għandhom ikunu jafu kif jirreagixxu għal din il-medicina qabel ma jagħmlu xi attivitajiet li jkunu jehtiegu vigilanza mentali jew koordinazzjoni (ara sezzjoni 4.7).

Telf ta' piż

Telf ta' piż ġie rrappurtat f'pazjenti kkurati b'Esbriet (ara sezzjoni 4.8). It-tobba għandhom jissorveljaw il-piż tal-pazjent, u meta jkun xieraq jinkoraggixxu zieda fl-ammont ta' kaloriji jekk it-telf tal-piż jitqies li jkun ta' sinifikat kliniku.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Madwar 70-80% ta' pifrenidone jiġi metabolizzat permezz ta' CYP1A2 b'kontribuzzjoni minuri minn isoenzimi ta' CYP oħrajn li jinkludu CYP2C9, 2C19, 2D6, u 2E1.

Il-konsum tal-meraq tal-grejpfrut huwa assoċjat mal-inibizzjoni ta' CYP1A2 u għandu jkun evitat waqt il-kura b'pifrenidone.

Fluvoxamine u inibituri ta' CYP1A2

Fi studju ta' Fazi 1, l-ghoti ta' Esbriet flimkien ma' fluvoxamine (inibitur qawwi ta' CYP1A2 b'effetti ta' inibizzjoni fuq isoenzimi ta' CYP oħrajn [CYP2C9, 2C19, u 2D6]) irriżulta f'zieda ta' erba' darbiet fl-espożizzjoni għal pifrenidone f'persuni li ma jpejpu.

Esbriet huwa kontra-indikat f'pazjenti li jużaw ukoll fluvoxamine (ara sezzjoni 4.3). Fluvoxamine għandu jitwaqqaf qabel tibda t-terapija b'Esbriet u evitat waqt it-terapija b'Esbriet minhabba t-tneħħija mnaqqsa ta' pifrenidone. Terapiji oħrajn li huma inibituri kemm ta' CYP1A2 kif ukoll ta' isoenzima oħra jew aktar ta' CYP involuti fil-metabolizmu ta' pifrenidone (eż. CYP2C9, 2C19, u 2D6) għandhom ikunu evitati waqt il-kura b'pifrenidone.

Ekstrapolazzjonijiet *in vitro* u *in vivo* jindikaw li impedituri qawwija u selettivi ta' CYP1A2 (eż. enoxacin) jistgħu jzidu l-espożizzjoni ta' pifrenidone b'madwar darbtejn sa 4 darbiet. Jekk l-użu fl-istess waqt ta' Esbriet u impeditur qawwi u selettiv ta' CYP1A2 ma jstax jiġi evitat, id-doza ta' pifrenidone għandha tiġi mnaqqsa għal 801 mg kuljum (267 mg, tliet darbiet kuljum). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorati mill-qrib għall-ħruġ ta' reazzjonijiet avversi bit-terapija ta' Esbriet. Waqqaf Esbriet jekk mehtieg (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

L-ghoti fl-istess waqt ta' Esbriet u 750 mg ciprofloxacina (impeditur moderat ta' CYP1A2) zied l-espożizzjoni ta' pifrenidone b'81%. Jekk ciprofloxacina fid-doza ta' 750 mg darbtejn kuljum ma jstax jiġi evitat, id-doza ta' pifrenidone għandha titnaqqas għal 1602 mg kuljum (534 mg, tliet darbiet kuljum). Esbriet għandu jintuża b'kawtela meta ciprofloxacina jintuża f'doza ta' 250 mg jew 500 mg darba jew darbtejn kuljum.

Esbriet għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti trattati b'impedituri moderati oħra ta' CYP1A2 (eż. amiodarone, propafenone).

Għandha tingħata attenzjoni speċjali ukoll jekk jintużaw inibituri ta' CYP1A2 flimkien ma' inibituri qawwjin ta' isoenzima oħra jew aktar ta' CYP involuti fil-metaboliżmu ta' pirfenidone, bħal CYP2C9 (eż. amiodarone, fluconazole), 2C19 (eż. chloramphenicol) u 2D6 (eż. fluoxetine, paroxetine).

Tipjip u indutturi ta' CYP1A2

Studju ta' interazzjoni ta' Fażi 1 evalwa l-effett tat-tipjip ta' sigaretti (induttur ta' CYP1A2) fuq il-farmakokinetika ta' pirfenidone. L-espożizzjoni għal pirfenidone f'dawk li jpejpu kienet 50% ta' dik osservata f'dawk li ma jpejpu. It-tipjip għandu l-potenzjal li jinduċi l-produzzjoni ta' enzimi tal-fwied u b'hekk iżid it-tnehhija tal-medicina u jnaqqas l-espożizzjoni. L-użu konkomitanti ta' indutturi qawwija ta' CYP1A2 inkluż it-tipjip għandu jkun evitat waqt terapija b'Esbriet abbażi tar-relazzjoni osservata bejn it-tipjip tas-sigaretti u l-potenzjal tiegħu li jinduċi CYP1A2. Il-pazjenti għandhom ikunu mhegga jwaqqfu l-użu ta' indutturi qawwija ta' CYP1A2 u jieqfu jpejpu qabel u waqt il-kura b'pirfenidone.

Fil-każ ta' indutturi moderati ta' CYP1A2 (eż. omeprazole), l-użu konkomitanti jista' teoretikament jirriżulta fit-tnaqqis tal-livelli ta' pirfenidone fil-plażma.

L-għoti flimkien ta' prodotti medicinali li jaġixxu bħala indutturi qawwjin kemm ta' CYP1A2 kif ukoll tal-isoenzimi ta' CYP l-oħrajn involuti fil-metaboliżmu ta' pirfenidone (eż. rifampicin) jista' jirriżulta fit-tnaqqis sinifikanti tal-livelli ta' pirfenidone fil-plażma. Dawn il-prodotti medicinali għandhom ikunu evitati kull meta jkun possibbli.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemm l-ebda *data* mill-użu ta' Esbriet f'nisa tqal.

Fl-animali jsehħ it-trasferiment fil-placenta ta' pirfenidone u/jew tal-metaboliti tiegħu bil-possibbiltà li jakkumula pirfenidone u/jew il-metaboliti tiegħu fil-fluwidu amnjotiku.

F'dozi għoljin ($\geq 1,000$ mg/kg/jum) il-firien kellhom titwil tal-ġestazzjoni u tnaqqis fil-vijabbiltà tal-fetu.

Bħala miżura ta' prekawzjoni, huwa aħjar li jiġi evitat l-użu ta' Esbriet waqt it-tqala.

Treddigh

Mhuwix magħruf jekk pirfenidone jew il-metaboliti tiegħu jitnehhewx fil-halib tal-bniedem. *Data* farmakokinetika disponibbli fl-animali uriet tnehhija ta' pirfenidone u/jew il-metaboliti tiegħu fil-halib bil-potenzjal li jakkumula pirfenidone u/jew il-metaboliti tiegħu fil-halib (ara sezzjoni 5.3). Ma jistax ikun eskluż ir-riskju għat-tarbija li qed tiġi mreddgħa.

Għandha tittiehed deċizzjoni dwar jekk jitwaqqafx it-treddigh jew titwaqqafx it-terapija b'Esbriet, billi wiehed jikkunsidra l-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija b'Esbriet għall-omm.

Fertilità

Ma ġewx osservati effetti avversi fuq il-fertilità fi studji prekliniċi (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Esbriet jista' jikkawża sturdament u gheja, li jista' jkollhom effett moderat fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni, għalhekk il-pazjenti għandhom joqghodu attenti meta jsuqu jew ihaddmu magni jekk ihossu dawn is-sintomi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi rrapurtati bl-aktar mod frekwenti waqt l-esperjenza tal-istudju kliniku b'Esbriet f'doża ta' 2,403 mg/jum meta mqabbel mal-placebo, rispettivament, kienu nawsjja (32.4% kontra 12.2%), raxx (26.2% kontra 7.7%), dijarea (18.8% kontra 14.4%), għeja (18.5% kontra 10.4%), dispepsja (16.1% kontra 5.0%), anoressija (11.4% kontra 3.5%), uġigh ta' ras (10.1% kontra 7.7%), u reazzjoni ta' fotosensittività (9.3% kontra 1.1%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Is-sigurtà ta' Esbriet giet evalwata fi studji kliniċi li nkludew 1,650 voluntiera u pazjenti. Aktar minn 170 pazjent ġew investigati fi studji miftuħa għal aktar minn hames snin u xi wħud sa 10 snin.

Tabella 1 turi r-reazzjonijiet avversi rrapurtati bi frekwenza ta' $\geq 2\%$ f'623 pazjent li kienu qegħdin jingħataw Esbriet fid-doża rakkomandata ta' 2,403 mg/jum fi tliet studji importanti migbura f'daqqa ta' Fażi 3. Reazzjonijiet avversi minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma elenkati wkoll f'tabella 1. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-Klassifikazzjoni tas-Sistema tal-Organu (SOC - *System Organ Class*) u f'kull grupp ta' frekwenza [Komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$)] ir-reazzjonijiet avversi l-aktar serji huma mnizzlin l-ewwel, segwiti minn daww anqas serji.

Tabella 1 Reazzjonijiet Avversi skont SOC u l-frekwenza MedDRA	
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni	Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq; infezzjoni fl-apparat urinarju
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Rari	Agranulocitosi ¹
Disturbi fis-sistema immuni	
Mhux komuni	Anġjoedima ¹
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni ħafna	Anoressija
Komuni	Tnaqqis fil-piż; nuqqas ta' aptit
Disturbi psikjatriċi	
Komuni	Insomnja
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna	Uġiġh ta' ras
Komuni	Sturdament; nġhas; disgewzja; letarġija
Disturbi vaskulari	
Komuni	Fwawar
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni	Qtuġh ta' nifs; soghla; soghla produttiva
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni ħafna	Dispepsja; nawsja; dijareja
Komuni	Marda ta' rifluss gastroesofaġali; rimettar; distensjoni addominali; skonfort addominali; uġiġh fl-addome; uġiġh fil-parti ta' fuq tal-addome; skonfort fl-istonku; gastrite; stitikezza; gass fl-istonku
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni	Żieda ta' ALT; żieda ta' AST; zieda fil-gamma glutamyl transferase
Rari	Żieda tal-bilirubina totali fis-serum flimkien ma' żidiet ta' ALT u AST ¹
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni ħafna	Reazzjoni ta' fotosensittività; raxx
Komuni	Ħakk; eritema; ġilda xotta; raxx eritematuż; raxx makulari; raxx pruritiku
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni	Majalġja; artralġja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni ħafna	Gheja
Komuni	Astenja; uġiġh fis-sider mhux kardijaku
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Komuni	Ħruq mix-xemx

1. Identifikati permezz ta' sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Hemm esperjenza klinika limitata dwar doži eċċessivi. Doži multipli ta' pirfenidone sa doża totali ta' 4,806 mg/jum ingħataw bhala sitt kapsuli ta' 267 mg tliet darbiet kuljum lil voluntiera adulti f' saħħithom fuq perijodu ta' żieda gradwali ta' 12-il jum. Ir-reazzjonijiet avversi kienu ħfief, temporanji, u konsistenti mar-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti rrapportati għal pirfenidone.

Fil-każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, għandha tingħata kura medika ta' appoġġ inkluż il-monitoraġġ tas-sinjali vitali u osservazzjoni mill-qrib tal-istat kliniku tal-pazjent.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, immunosoppressanti oħrajn, Kodiċi ATC: L04AX05.

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' pirfenidone ma giex stabbilit għal kollox. Madankollu, id-*data* eżistenti tissuggerixxi li pirfenidone jeżerċita kemm il-karatteristiċi antifibrotiċi kif ukoll anti-infjammatorji f' diversi sistemi *in vitro* u mudelli ta' animali ta' fibrozi pulmonari (fibrozi indotta mill-bleomycin u t-trapjant).

IPF hija marda pulmonari fibrotika u infjammatorja kronika affettwata mis-sintesi u r-rilaxx ta' cytokines pro-infjammatorji inkluż fattur tan-nekrosi tat-tumur alfa (TNF- α - *tumour necrosis factor-alpha*) u interleukin-1-beta (IL-1 β) u pirfenidone intwera li jnaqqas l-akkumulazzjoni ta' ċelluli infjammatorji b'reazzjoni għal diversi stimoli.

Pirfenidone jattenwa l-proliferazzjoni tal-fibroblasti, il-produzzjoni ta' proteini u cytokines assoċjati mal-fibrozi u ż-żieda fil-bijosintesi u l-akkumulazzjoni ta' matriċi ekstraċellulari b'reazzjoni għal fatturi ta' tkabbir ta' cytokines bħall-fattur ta' tkabbir li jitransforma beta (TGF- β - *transforming growth factor-beta*) u l-fattur ta' tkabbir derivat mill-plejtlits (PDGF - *platelet-derived growth factor*).

Effikaċja klinika

L-effikaċja klinika ta' Esbriet ġiet studjata f' diversi ċentri f'erba' studji tal-Fazi 3, fortuwiti, *double-blind*, u kkontrollati mill-plaċebo f' pazjenti b' IPF. Tlieta mill-istudji tal-Fazi 3 (PIPF-004, PIPF-006, u PIPF-016) kienu multinazzjonali, u wiehed (SP3) sar fil-Ġappun.

PIPF-004 u PIPF-006 qabblu l-kura b' Esbriet 2403 mg/jum mal-plaċebo. L-istudji kienu kważi identiċi fl-għamla tagħhom, bi f'it eċċezzjonijiet inkluż grupp ta' doża intermedja (1,197 mg/jum) f' PIPF-004. Fiz-żewġ studji, il-kura ingħatat tliet darbiet kuljum għal minimu ta' 72 ġimgha. Il-punt finali ewlieni fiz-żewġ studji kien il-bidla mil-Linja Bażi sat-72 Ġimgha fil-Kapaċità Vitali Forzata (FVC - *Forced Vital Capacity*) prevista f' percentwal.

Fl-istudju PIPF-004 it-tnaqqis fil-FVC prevista f' percentwal mil-Linja Bażi fit-72 Ġimgha tal-kura naqas b' mod sinifikanti f' pazjenti li ngħataw Esbriet (N=174) meta mqabbel ma' pazjenti li ngħataw il-plaċebo (N=174; p=0.001, grad ANCOVA). Il-kura b' Esbriet naqqset ukoll b' mod sinifikanti t-tnaqqis tal-FVC prevista f' percentwal mil-Linja Bażi fl-24 Ġimgha (p=0.014), is-36 Ġimgha (p<0.001), 48 (p<0.001), u s-60 Ġimgha (p<0.001). Fit-72 Ġimgha, tnaqqis tal-FVC prevista f' percentwal mil-Linja Bażi ta' $\geq 10\%$ (limitu indikattiv tar-riskju ta' mortalità fl-IPF) deher f' 20% tal-pazjenti li ngħataw Esbriet meta mqabbel ma' 35% li ngħataw il-plaċebo (Tabella 2).

Tabella 2 Valutazzjoni kategorika tal-bidla mil-Linja Baži sat-72 Ġimgha fl-FVC imbassra f'perċentwali fl-istudju PIPF-004		
	Pirfenidone 2,403 mg/jum (N = 174)	Plaċebo (N = 174)
Tnaqqis ta' $\geq 10\%$ jew mewt jew trapjant tal-pulmun	35 (20%)	60 (34%)
Tnaqqis ta' inqas minn 10%	97 (56%)	90 (52%)
Ebda tnaqqis (Bidla fl-FVC >0%)	42 (24%)	24 (14%)

Għalkemm ma kienx hemm differenza bejn il-pazjenti li ngħataw Esbriet meta mqabbel mal-plaċebo fil-bidla mil-Linja Baži sat-72 Ġimgha fid-distanza koperta waqt test ta' mixja ta' sitt minuti (6MWT - *six minute walk test*) permezz tal-grad ANCOVA speċifikat minn qabel, f'analizi *ad hoc*, 37% tal-pazjenti li ngħataw Esbriet urew tnaqqis ta' ≥ 50 m f' distanza ta' 6MWT, meta mqabbla ma' 47% tal-pazjenti li ngħataw il-plaċebo f' PIPF-004.

Fl-istudju PIPF-006, il-kura b' Esbriet (N=171) ma naqqisx it-tnaqqis tal-FVC prevista f' perċentwal mil-Linja Baži fit-72 Ġimgha meta mqabbel mal-plaċebo (N=173; p=0.501). Madankollu, il-kura b' Esbriet naqqset it-tnaqqis tal-FVC prevista f' perċentwal mil-Linja Baži fl-24 (p<0.001), fis-36 (p=0.011), u fit-48 Ġimgha (p=0.005). Fit-72 Ġimgha, tnaqqis fl-FVC ta' $\geq 10\%$ deher fi 23% tal-pazjenti li kienu qegħdin jingħataw Esbriet u f' 27% li kienu qegħdin jingħataw plaċebo (Tabella 3).

Tabella 3 Valutazzjoni kategorika tal-bidla mil-Linja Baži sat-72 Ġimgha fl-FVC imbassra f'perċentwali fl-istudju PIPF-006		
	Pirfenidone 2,403 mg/jum (N = 171)	Plaċebo (N = 173)
Tnaqqis ta' $\geq 10\%$ jew mewt jew trapjant tal-pulmun	39 (23%)	46 (27%)
Tnaqqis ta' inqas minn 10%	88 (52%)	89 (51%)
Ebda tnaqqis (Bidla fl-FVC >0%)	44 (26%)	38 (22%)

It-tnaqqis fid-distanza ta' 6MWT mil-Linja Baži sat-72 Ġimgha kien imnaqqas b' mod sinifikanti meta mqabbel mal-plaċebo fi studju PIPF-006 (p <0.001, grad ANCOVA). Barra minn hekk, f' analizi *ad hoc*, 33% tal-pazjenti li ngħataw Esbriet urew tnaqqis ta' ≥ 50 m f' distanza ta' 6MWT, meta mqabbla ma' 47% tal-pazjenti li ngħataw plaċebo f' PIPF-006.

F' analizi komuni tas-sopravivenza f' PIPF-004 u f' PIPF-006 ir-rata ta' mortalità fil-grupp ta' Esbriet 2403 mg/jum kienet ta' 7.8% meta mqabbla ma' 9.8% bil-plaċebo (HR 0.77 [CI ta' 95%, 0.47-1.28]).

PIPf-016 qabbel kura b' Esbriet 2,403 mg/jum ma' plaċebo. Kura ngħatat tliet darbiet kuljum għal 52 ġimgha. Il-punt finali primarju kien il-bidla mil-Linja Baži sa Ġimgha 52 f' FVC imbassra f' perċentwali. F' total ta' 555 pazjent, FVC medjana imbassra f' perċentwali fil-linja baži u %DL_{CO} kienu ta' 68% (firxa: 48-91%) u 42% (firxa: 27-170%), rispettivament. Tnejn fil-mija tal-pazjenti kellhom FVC imbassra f' perċentwali taħt 50% u 21% tal-pazjenti kellhom DL_{CO} imbassar f' perċentwali anqas minn 35% fil-Linja Baži.

Fi studju PIPF-016, it-tnaqqis f' FVC imbassra f' perċentwali mil-Linja Baži f' Ġimgha 52 tal-kura kien imnaqqas b' mod sinifikanti f' pazjenti li jirċievu Esbriet (N=278) meta mqabbel ma' pazjenti li jirċievu plaċebo (N=277; p<0.000001, grad ANCOVA). Kura b' Esbriet naqqset b' mod sinifikanti wkoll it-tnaqqis f' FVC imbassra f' perċentwali mil-Linja Baži f' Ġimghat 13 (p<0.000001), 26 (p<0.000001), u 39 (p=0.000002). F' Ġimgha 52, tnaqqis mil-Linja Baži f' FVC imbassra f' perċentwali ta' $\geq 10\%$ jew mewt kien osservat fi 17% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Esbriet meta mqabbel ma' 32% li kienu qed jirċievu plaċebo (Tabella 4).

Tabella 4 Valutazzjoni kategorika tal-bidla mil-Linja Baži sa Ġimgha 52 fl-FVC imbassra f'perċentwali fi studju PIPF-016		
	Pirfenidone 2,403 mg/jum (N = 278)	Plaċebo (N = 277)
Tnaqqis ta' $\geq 10\%$ jew mewt	46 (17%)	88 (32%)
Tnaqqis ta' inqas minn 10%	169 (61%)	162 (58%)
L-ebda tnaqqis (bidla fl-FVC >0%)	63 (23%)	27 (10%)

It-tnaqqis fid-distanza ta' mixi matul 6MWT mil-Linja Baži sa Ġimgha 52 kien imnaqqas b'mod sinifikanti f'pazjenti li kienu qed jirċievu Esbriet meta mqabbel ma' pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo f'PIPF-016 ($p=0.036$, grad ANCOVA); 26% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Esbriet urew tnaqqis ta' ≥ 50 m fid-distanza ta' 6MWT meta mqabbel ma' 36% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo.

F'analizi miġbura speċifikata minn qabel ta' studji PIPF-016, PIPF-004, u PIPF-006 f'Xahar 12, il-mewt minn kull kawża kienet anqas b'mod sinifikanti fil-grupp ta' Esbriet 2403 mg/jum (3.5%, 22 minn 623 pazjent) meta mqabbel ma' plaċebo (6.7%, 42 minn 624 pazjent), li wassal għal tnaqqis ta' 48% fir-riskju ta' mewt minn kull kawża fl-ewwel 12-il xahar (HR 0.52 [CI ta' 95%, 0.31-0.87], $p=0.0107$, test log-rank).

L-istudju (SP3) f'pazjenti Ġappunizi qabbel pirfenidone 1800 mg/jum (komparabbli ma' 2403 mg/jum fil-popolazzjonijiet Amerikani u Ewropej ta' PIPF-004/006 fuq baži ta' piż normalizzat) ma' plaċebo (N=110, N=109, rispettivament). Il-kura b'pirfenidone naqqset b'mod sinifikanti t-tnaqqis medju fil-kapaċità vitali (VC - *vital capacity*) fit-52 Ġimgha (il-punt finali ewlieni) meta mqabbel mal-plaċebo (-0.09 ± 0.02 l kontra -0.16 ± 0.02 l rispettivament, $p=0.042$).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'Esbriet f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-IPF (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

L-ghoti ta' kapsuli Esbriet mal-ikel jirrizulta fi tnaqqis kbir fis-Cmax (sa 50%) u effett iżgħar fuq l-AUC, meta mqabbel mal-istat sajjem. Wara l-ghoti orali ta' doża waħda ta' 801 mg lil voluntiera anzjani adulti f'saħħithom (50-66 sena) wara li kielu, ir-rata tal-assorbiment ta' pirfenidone naqset, filwaqt li l-AUC fl-istat mitmugh kienet ta' madwar 80-85% tal-AUC osservata fl-istat sajjem. Bijoeqwivalenza ntweriet fi stat sajjem meta tqabblat il-pillola ta' 801 mg ma' tliet kapsuli ta' 267 mg. Fi stat mitmugh, il-pillola ta' 801 mg laħqet kriterji ta' bijoeqwivalenza abbazi ta' kejl tal-AUC meta mqabbla mal-kapsuli, filwaqt li l-intervalli ta' kunfidenza ta' 90% għal Cmax (108.26% - 125.60%) qabzu bi ftit il-limitu ta' fuq tal-bijoeqwivalenza standard (CI ta' 90%: 80.00% - 125.00%). L-effett tal-ikel fuq l-AUC orali ta' pirfenidone kien konsistenti bejn il-formulazzjonijiet tal-pilloli u l-kapsuli. Meta mqabbel mal-istat sajjem, l-ghoti ta' xi waħda mill-formulazzjonijiet mal-ikel naqqas Cmax ta' pirfenidone, bil-pillola Esbriet tnaqqas Cmax kemmxejn inqas (b'40%) mill-kapsuli Esbriet (b'50%). Incidenza mnaqqsa ta' avvenimenti avversi (nawsja u sturdament) kienet osservata fis-sugġetti li kielu meta mqabbla mal-grupp sajjem. Għaldaqstant huwa rakkomandat li Esbriet jingħata mal-ikel sabiex tonqos l-incidenza ta' nawsjja u sturdament.

Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' pirfenidone ma' gietx determinata fil-bnedmin.

Distribuzzjoni

Pirfenidone jehel mal-proteini tal-plażma tal-bniedem, primarjament ma' albumina fis-serum. Il-medja ġenerali ta' twaħhil kienet tvarja minn 50% sa 58% f'konċentrazzjonijiet osservati fi studji kliniċi

(1 sa 100 µg/ml). Il-volum ta' distribuzzjoni medju fi stat fiss orali apparenti huwa ta' madwar 70 l, li jindika li d-distribuzzjoni ta' pirfenidone għat-tessuti hija modesta.

Bijotrasformazzjoni

Madwar 70-80% ta' pirfenidone jiġi metabolizzat permezz ta' CYP1A2 b'kontribuzzjoni minuri minn isoenzimi oħrajn ta' CYP li jinkludu CYP2C9, 2C19, 2D6, u 2E1. *Data in vitro* tindika xi attività farmakologikament rilevanti tal-metabolit magġuri (*5-carboxy-pirfenidone*) f'koncentrazzjonijiet li jaqbu l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma f'pazjenti b'IPF. Dan jista' jsir klinikament rilevanti f'pazjenti b'indeboliment renali moderat fejn l-espożizzjoni tal-plażma għal 5-carboxy-pirfenidone tiżdied.

Eliminazzjoni

It-tnehhija orali ta' pirfenidone tidher modestament saturabbli. Fi studju ta' dozi multipli u ta' firxa ta' dozi f'adulti anzjani f'saħħithom li ngħataw dozi li kienu jvarjaw minn 267 mg sa 1,335 mg tliet darbiet kuljum, it-tnehhija medja naqset b'madwar 25% f'dozi oghla minn 801 mg tliet darbiet kuljum. Wara l-ghoti ta' doza waħda ta' pirfenidone f'adulti anzjani f'saħħithom, il-*half-life* tat-tnehhija terminali apparenti medja kienet ta' madwar 2.4 sigħat. Madwar 80% ta' doza ta' pirfenidone mogħtija oralment titneħħa fl-awrina fi żmien 24 siegħa wara d-doza. Il-parti l-kbira ta' pirfenidone jitneħħa bhala l-metabolit 5-carboxy-pirfenidone (>95% minn dak irkuprat), b'inqas minn 1% ta' pirfenidone jitneħħa mingħajr bidla fl-awrina.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku

Il-farmakokinetika ta' pirfenidone u l-metabolit 5-carboxy-pirfenidone kienu mqabbla f'suġġetti b'indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh Klassi B) u f'suġġetti b'funzjoni epatika normali. Ir-rizultati urew li kien hemm żieda medja ta' 60% fl-espożizzjoni għal pirfenidone wara doza waħda ta' 801 mg pirfenidone (3 x 267 mg kapsula) f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat. Pirfenidone għandu jintuza b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif sa moderat u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità b'mod speċjali jekk ikunu qegħdin jiehdu inibitur magħruf ta' CYP1A2 fl-istess hin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Esbriet huwa kontraindikata f'indeboliment epatiku sever u f'mard tal-fwied tal-aħħar stadju (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Indeboliment renali

Ma ġewx osservati differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' pirfenidone f'suġġetti b'indeboliment renali ħafif sa sever meta mqabbla ma' suġġetti b'funzjoni renali normali. Is-sustanza oriġinali (*parent substance*) hija metabolizzata b'mod predominanti għal 5-carboxy-pirfenidone. L-AUC_{0-∞} medja (SD) ta' 5-carboxy-pirfenidone kienet oghla b'mod sinifikanti fil-gruppi b'indeboliment renali moderat (p = 0.009) u sever (p < 0.0001) milli fil-grupp b'funzjoni renali normali; 100 (26.3) mg•siegħa/L u 168 (67.4) mg•siegħa/L meta mqabbla ma' 28.7 (4.99) mg•siegħa/L rispettivament.

Grupp ta' Indeboliment Renali	Statistika	AUC _{0-∞} (mg•siegħa/L)	
		Pirfenidone	5-Carboxy-Pirfenidone
Normali n=6	Medja (SD)	42.6 (17.9)	28.7 (4.99)
	Medjan (il-25 sal-75 wieħed)	42.0 (33.1–55.6)	30.8 (24.1–32.1)
Hafif n=6	Medja (SD)	59.1 (21.5)	49.3 ^a (14.6)
	Medjan (il-25 sal-75 wieħed)	51.6 (43.7–80.3)	43.0 (38.8–56.8)
Moderat n=6	Medja (SD)	63.5 (19.5)	100 ^b (26.3)
	Medjan (il-25 sal-75 wieħed)	66.7 (47.7–76.7)	96.3 (75.2–123)
Sever n=6	Medja (SD)	46.7 (10.9)	168 ^c (67.4)
	Medjan (il-25 sal-75 wieħed)	49.4 (40.7–55.8)	150 (123–248)

AUC_{0-∞} = l-erja taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni-hin minn hin zero sal-infinità.

^a valur p kontra Normali = 1.00 (tqabbil f'pari ma' Bonferroni)

^b valur p kontra Normali = 0.009 (tqabbil f'pari ma' Bonferroni)

^c valur p kontra Normali < 0.0001 (tqabbil f'pari ma' Bonferroni)

L-espożizzjoni għal 5-carboxy-pirfenidone tiżdied bi 3.5 darbiet jew aktar f'pazjenti b'indeboliment renali moderat. Attività farmakodinamika klinikament rilevanti tal-metaboliti f'pazjenti b'indeboliment renali moderat ma tistax tiġi eskluża. M'hemm hteġa ta' aġġustamenti tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali hafif li jkunu qegħdin jingħataw pirfenidone. Pirfenidone għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment renali moderat. L-użu ta' pirfenidone huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment renali sever (CrCl <30ml/min) jew b'mard tal-kliwi tal-ahħar stadju li jkun jeħtieġ id-dijalisi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni minn 4 studji fuq suġġetti f'saħħithom jew suġġetti b'indeboliment renali u studju wieħed f'pazjenti bl-IPF ma urew l-ebda effett klinikament rilevanti tal-età, is-sess jew id-daqs tal-ġisem fuq il-farmakokinetika ta' pirfenidone.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fi studji tal-effett tossiku minn dozi ripetuti ġew osservati żidiet fil-piż tal-fwied fil-ġrieden, fil-firien u fil-klieb; dan spiss kien akkumpanjat minn ipertrofija ċentrilobulari epatika. Ġiet osservata riversibbiltà wara li twaqqfet il-kura. Ġiet osservata żieda fl-inkidenza ta' tumuri fil-fwied fi studji dwar ir-riskju tal-kanċer li saru fuq il-firien u l-ġrieden. Dawn is-sejbiet epatici huma konsistenti ma' induzzjoni ta' enzimi mikrosomali epatici, effett li ma ġiex osservat f'pazjenti li ngħataw Esbriet. Dawn is-sejbiet ma jittqiesux rilevanti għall-bnedmin.

Żieda statistikament sinifikanti fit-tumuri fl-utru ġiet osservata fil-firien nisa li ngħataw 1,500 mg/kg/jum, 37 darba d-doża umana ta' 2,403 mg/kg/jum. Ir-rizultati ta' studji mekkanistiċi jindikaw li l-okkorrenza ta' tumuri fl-utru hija aktarx relatata ma' nuqqas ta' bilanċ kroniku tal-ormoni sesswali medjat mid-dopamine li jinvolvi mekkanizmu tal-endokrina speċifiku għall-ispeċi fil-firien li mhuwiex preżenti fil-bnedmin.

Studji dwar it-tossikoloġija riproduttiva ma urew l-ebda effett avvers fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa jew fuq l-iżvilupp wara t-twelid tal-frieh fil-firien u ma kien hemm l-ebda evidenza ta' teratoġenicità fil-firien (1,000 mg/kg/jum) jew fil-fniek (300 mg/kg/jum). Fl-annimali t-trasferiment fil-plaċenta ta' pirfenidone u/jew il-metaboliti tiegħu jseħħ bil-possibbiltà ta' akkumulazzjoni ta' pirfenidone u/jew il-metaboliti tiegħu fil-fluwidu amnjotiku. F'dozi għoljin (≥450 mg/kg/jum) il-firien urew titwil taċ-ċiklu tal-oestrus u inkidenza għolja ta' ċikli irregolari. F'dozi għoljin (≥1,000 mg/kg/jum) il-firien urew titwil fil-ġestazzjoni u tnaqqis fil-vijabbiltà tal-fetu. L-istudji fil-firien li jreddgħu jindikaw li pirfenidone u/jew il-metaboliti tiegħu jittneħħew fil-halib bil-potenzjal ta' akkumulazzjoni ta' pirfenidone u/jew il-metaboliti tiegħu fil-halib.

Pirfenidone ma wera l-ebda indikazzjoni ta' attività mutagenika jew ġenotossika f' sensiela standard ta' testijiet u meta ttestjat taht espożizzjoni tal-UV ma kienx mutageniku. Meta kien ittestjat taht l-espożizzjoni tal-UV pirfenidone kien pozittiv fi prova fotoklastogenika fiċ-ċelluli tal-pulmun tal-hamster Ċiniz.

Fototossicità u irritazzjoni kienu nnutati fil-fniek tal-Indi wara li ngħataw pirfenidone oralment u b' espożizzjoni għad-dawl UVA/UVB. Is-severità ta' lezjonijiet fototossiċi tnaqqset bl-applikazzjoni ta' krema kontra x-xemx.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Povidone K30
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

Kisja b'rita

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350
Talc
Pillola ta' 267 mg
Iron oxide isfar (E172)
Pillola ta' 534 mg
Iron oxide isfar (E172)
Iron oxide aħmar (E172)
Pillola ta' 801 mg
Iron oxide aħmar (E172)
Iron oxide iswed (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-Polyethylene ta' Densità Għolja (HDPE - *high-density polyethylene*) b' għatu bil-kamin rezistenti għal ftuħ mit-tfal u b' sigill li juri evidenza ta' ttabis

Daqsijiet tal-pakkett

Pilloli miksija b'rita ta' 267 mg

Flixxun wiehed fih 21 pillola miksija b'rita

2 flixxen li kull wiehed fih 21 pillola miksija b'rita (42 pillola miksija b'rita b'kollox)

Flixxun wiehed fih 42 pillola miksija b'rita

Flixxun wiehed fih 90 pillola miksija b'rita

2 flixxen li kull wiehed fih 90 pillola miksija b'rita (180 pillola miksija b'rita b'kollox)

Flixxun wiehed fih 180 pillola miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita ta' 534 mg

Flixxun 1 fih 21 pillola miksija b'rita

Flixxun 1 fih 90 pillola miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita ta' 801 mg

Flixxun 1 fih 90 pillola miksija b'rita

Daqsijiet tal-pakkett ta' folji magħmula minn fojl tal-PVC/Aclar (PCTFE) aluminium

Pilloli miksija b'rita ta' 267 mg

Folja waħda li fiha 21 pillola miksija b'rita (21 b'kollox)

2 folji li kull waħda fiha 21 pillola miksija b'rita (42 b'kollox)

4 folji li kull waħda fiha 21 pillola miksija b'rita (84 b'kollox)

8 folji li kull waħda fiha 21 pillola miksija b'rita (168 b'kollox)

Pakkett ta' trattament inizjali ta' ġimagħtejn: pakkett multiplu li fih 63 (pakkett wiehed li fih folja waħda ta' 21 u pakkett wiehed li fih 2 folji ta' 21) pillola miksija b'rita

Pakkett ta' kontinwazzjoni: pakkett multiplu li fih 252 (3 pakketti li kull wiehed fih 4 folji ta' 21) pillola miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita ta' 801 mg

4 folji li kull waħda fiha 21 pillola miksija b'rita (84 b'kollox)

Pakkett ta' kontinwazzjoni: pakkett multiplu li fih 252 (3 pakketti li kull wiehed fih 4 folji ta' 21) pillola miksija b'rita

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' Frar 2011
Data tal-ahhar tiġdid: 8 ta' Settembru 2015

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jiżgura mat-tnejja li t-tobba kollha li huma mistennija li jagħtu Esbriet b'riċetta jiġu pprovduti b'pakkett ta' informazzjoni għat-tobba li jkun fih dawn li ġejjin:

- Tagħrif dwar il-prodott (SPC)
- Tagħrif għat-tobba (listi ta' kontroll tas-sigurtà)
- Tagħrif għall-pazjenti (PIL)

Il-lista ta' kontroll tas-sigurtà dwar Esbriet għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin relatati mal-funzjoni tal-fwied u mal-fotosensittività:

Funzjoni tal-fwied

- Esbriet huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever jew b'marda tal-fwied fil-fażi tat-tmien.
- Matul kura b'Esbriet, tista' ssehh zieda fit-transaminases tas-serum.
- Hemm il-htieġa li jiġu mmonitorjati testijiet tal-funzjoni tal-fwied qabel il-bidu tal-kura b'Esbriet u f'intervalli regolari minn hemm 'il quddiem.
- Hemm bżonn ta' monitoraġġ mill-qrib ta' kwalunkwe pazjent li jiżviluppa zieda fl-enzimi tal-fwied b'aġġustament xieraq tad-doża jew b'waqfien tad-doża.

Fotosensittività

- Il-pazjenti għandhom jiġu informati li Esbriet huwa magħruf li huwa assoċjat ma' reazzjonijiet ta' fotosensittività u li jridu jittiehdu miżuri ta' prevenzjoni.
- Il-pazjenti huma mogħtija l-parir li jevitaw jew li jnaqqsu l-espożizzjoni għal dawl tax-xemx dirett (inkluż lampi tax-xemx).
- Il-pazjenti għandhom jiġu istruwiti sabiex jużaw krema ta' protezzjoni kontra x-xemx (sunblock) kuljum, sabiex jilbsu ilbies li jipproteġhom kontra l-espożizzjoni għax-xemx, u sabiex jevitaw medikazzjonijiet oħrajn magħrufin li jikkawżaw fotosensittività.

It-tagħrif għat-tobba għandu jhegġeg lil min jagħti l-prodott b'riċetta sabiex jirrapporta reazzjonijiet avversi serji u ADRs klinikament sinifikanti ta' interess speċjali li jinkludu:

- Reazzjonijiet ta' fotosensittività u raxx tal-ġilda
- Testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali
- Kwalunkwe ADRs klinikament sinifikanti oħrajn ibbażati fuq il-ġudizzju ta' min jagħti Esbriet b'riċetta

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
PAKKETT - FLIXKUN TA' 250 ML

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 267 mg kapsuli iebsin

Pirfenidone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 267 mg ta' pirfenidone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

270 kapsula

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/667/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Esbriet

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT – PAKKETT TA' KURA INIZJALI TA' ĠIMAGHTEJN (KONFIGURAZZJONI TA' 7 X 3 KAPSULI U 7 X 6 KAPSULI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 267 mg kapsuli iebsin

Pirfenidone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 267 mg ta' pirfenidone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

Pakkett ta' Kura Inizjali

Pakkett ta' kura inizjali ta' ġimagħtejn (63 kapsula):

Ġimgha 1 – 21 kapsula (7 strixxi tal-folja, kull waħda bi 3 kapsuli)

Ġimgha 2 – 42 kapsula (7 strixxi tal-folja, kull waħda b'6 kapsuli)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/667/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott medċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Esbriet

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – PAKKETT GHALL-MANTENIMENT TAL-KURA TA' 4 ĠIMGHAT LI FIIH 252 KAPSULA (KONFIGURAZZJONI TA' 14 X 18-IL KAPSULA)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 267 mg kapsuli iebsin

Pirfenidone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 267 mg ta' pirfenidone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

Pakkett ta' 252 kapsula għall-kura ta' 4 ġimghat

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/667/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Esbriet

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA - FLIXKUN TA' 250 ML**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 267 mg kapsuli iebsin

Pirfenidone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 267 mg ta' pirfenidone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa
270 kapsula

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/667/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI TAL-FOLJA

**STRIXXI TAL-FOLJA – PAKKETT TA' KURA INIZJALI TA' ĠIMAGHTEJN
(KONFIGURAZZJONI TA' 7 X 3 KAPSULI U 7 X 6 KAPSULI)**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 267 mg kapsuli iebsin

Pirfenidone

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Ġimgha 1, Ġimgha 2



TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI TAL-FOLJA

STRIXXI TAL-FOLJA – PAKKETT TA’ 252 KAPSULA GHALL-KURA TA’ 4 ĠIMGHAT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 267 mg kapsuli iebsin

Pirfenidone

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH.

3. DATA TA’ SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN



TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 267 mg pilloli miksija b'rita

Pirfenidone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 267 mg ta' pirfenidone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

21 pillola

42 pillola

90 pillola

180 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pilloli esbriet 267 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 534 mg pilloli miksija b'rita

Pirfenidone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 534 mg ta' pirfenidone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

21 pillola

90 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pilloli esbriet 534 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 801 mg pilloli miksija b'rita

Pirfenidone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 801 mg ta' pirfenidone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

90 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/667/011 90 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pilloli esbriet 801 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA Pilloli Miksija b'Rita f'Folji

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 267 mg pilloli miksija b'rita

Pirfenidone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 267 mg ta' pirfenidone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Folja waħda li fiha 21 pillola miksija b'rita (21 b'kollox)

2 folji li kull waħda fiha 21 pillola miksija b'rita (42 b'kollox)

4 folji li kull waħda fiha 21 pillola miksija b'rita (84 b'kollox)

8 folji li kull waħda fiha 21 pillola miksija b'rita (168 b'kollox)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pilloli esbriet 267 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA Pilloli Miksija b'Rita f'Folji Pakkett Multiplu ta' 63 – (INKLUŻA KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 267 mg pilloli miksija b'rita

Pirfenidone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 267 mg ta' pirfenidone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Pakkett multiplu: 63 (pakkett wiehed li fih folja wahda ta' 21 u pakkett wiehed li fih 2 folji ta' 21) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pilloli esbriet 267 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA Pilloli Miksija b'Rita f'Folji Pakkett Multiplu ta' 252 – (INKLUŻA KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 267 mg pilloli miksija b'rita

Pirfenidone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 267 mg ta' pirfenidone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Pakkett multiplu li fih 252 (3 pakketti li kull wiehed fih 4 folji ta' 21) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pilloli esbriet 267 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA Pilloli Miksija b'Rita f'Folji

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 801 mg pilloli miksija b'rita

Pirfenidone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 801 mg ta' pirfenidone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

4 folji li kull waħda fiha 21 pillola miksija b'rita (84 b'kollox)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pilloli esbriet 801 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA Pilloli miksija b'rita f'Folji Pakkett Multiplu ta' 252 (INKLUŻA KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 801 mg pilloli miksija b'rita

Pirfenidone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 801 mg ta' pirfenidone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Pakkett multiplu li fih 252 (3 pakketti li kull wiehed fih 4 folji ta' 21) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pilloli esbriet 801 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKATTA - KARTUNA INTERMEDJA TA' PAKKETTI MULTIPLI (MINGHAJR KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 267 mg pilloli miksija b'rita

Pirfenidone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 267 mg ta' pirfenidone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

21 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pilloli esbriet 267 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKATTA - KARTUNA INTERMEDJA TA' PAKKETTI MULTIPLI (MINGHAJR KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 267 mg pilloli miksija b'rita

Pirfenidone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 267 mg ta' pirfenidone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

42 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pilloli esbriet 267 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKATTA - KARTUNA INTERMEDJA TA' PAKKETTI MULTIPLI (MINGHAJR KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 267 mg pilloli miksija b'rita

Pirfenidone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 267 mg ta' pirfenidone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pilloli esbriet 267 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKATTA - KARTUNA INTERMEDJA TA' PAKKETTI MULTIPLI (MINGHAJR KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 801 mg pilloli miksija b'rita

Pirfenidone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 801 mg ta' pirfenidone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pilloli esbriet 801 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA - FLIXKUN TA' 70 ML

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 267 mg pilloli miksija b'rita

Pirfenidone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 267 mg ta' pirfenidone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

21 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/667/005

EU/1/11/667/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA - FLIXKUN TA' 70 ML

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 267 mg pilloli miksija b'rita

Pirfenidone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 267 mg ta' pirfenidone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

42 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/667/020

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA - FLIXKUN TA' 200 ML**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 267 mg pilloli miksija b'rita

Pirfenidone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 267 mg pirfenidone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

90 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/667/007

EU/1/11/667/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA - FLIXKUN TA' 200 ML

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 267 mg pilloli miksija b'rita

Pirfenidone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 267 mg pirfenidone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

180 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/667/021

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA - FLIXKUN TA' 70 ML**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 534 mg pilloli miksija b'rita

Pirfenidone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 534 mg pirfenidone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

21 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/667/009

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA - FLIXKUN TA' 200 ML**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 534 mg pilloli miksija b'rita

Pirfenidone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 534 mg pirfenidone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

90 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/667/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA - FLIXKUN TA' 200 ML**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 801 mg pilloli miksija b'rita

Pirfenidone

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 801 mg pirfenidone.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

90 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/667/011

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI TA' FOLJI
STRIXXI TA' FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 267 mg pilloli miksija b'rita

Pirfenidone

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN



Tne. Tli. Erb. Ħam. Ġim. Sib. Ħad.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI TA' FOLJI
STRIXXI TA' FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Esbriet 801 mg pilloli miksija b'rita

Pirfenidone

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN



Tne. Tli. Erb. Ħam. Ġim. Sib. Ħad.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent
Esbriet 267 mg kapsuli iebsin
Pirfenidone

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-hsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Esbriet u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Esbriet
3. Kif għandek tiehu Esbriet
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Esbriet
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Esbriet u għalxiex jintuza

Esbriet fih is-sustanza attiva pirfenidone u jintuza għall-kura tal-Fibrozi Pulmonari Idjopatika (IPF - *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*) hafifa sa moderata fl-adulti.

L-IPF hija kondizzjoni li fiha t-tessuti fil-pulmuni tiegħek isiru minfuħa u ċikatrizzati maż-żmien, u bħala riżultat ta' dan ikun diffiċli li tiehu nifs fil-fond. Dan jagħmilha diffiċli għall-pulmuni tiegħek li jahdmu kif suppost. Esbriet jgħin inaqqaż iċ-ċikatrizzazzjoni u n-nefha fil-pulmuni, u jgħinek tiehu nifs aħjar.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Esbriet

Tihux Esbriet

- jekk inti allergiku għal pirfenidone jew għal xi sustanzi oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6)
- jekk fil-passat kellek esperjenza ta' angjoedima b'pirfenidone, inkluż sintomi bħal nefha fil-wiċċ, xufftejn u/jew ilsien li jistgħu jkunu assoċjati ma' diffikultà biex tiehu n-nifs jew tħarħir
- jekk qed tiehu medicina msejha fluvoxamine (użata għall-kura tad-depressjoni u l-marda kompulsiva ossessiva [OCD - obsessive compulsive disorder])
- jekk għandek mard tal-fwied sever jew tal-aħħar stadju
- jekk għandek mard tal-kliewi sever jew tal-aħħar stadju li jkun jeħtieġ id-dijalisi.

Jekk xi wieħed minn dawn ta' hawn fuq jaffettwak, tiehux Esbriet. Jekk m'intix ċert staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Esbriet

- Tista' ssir aktar sensitiv għad-dawl tax-xemx (reazzjoni ta' fotosensittività) meta tiehu Esbriet. Evita x-xemx (inklużi l-lampi tas-smurija) meta tkun qed tiehu Esbriet. Uża krema kontra x-xemx kuljum u għatti dirgħajk, saqajk u rasek sabiex tnaqqas l-espozizzjoni għad-dawl tax-xemx (ara sezzjoni 4: Effetti sekondarji possibbli).
- M'għandekx tiehu medicini oħrajn, bħal antibijotiċi tetracycline (bħal doxycycline), li jistgħu jagħmluk aktar sensitiv għad-dawl tax-xemx.
- Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk tbat minn problemi tal-kliewi.
- Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk tbat minn problemi tal-fwied hfief sa moderati.

- Ghandek tieqaf tpejjep qabel u waqt il-kura b'Esbrinet. It-tippjip tas-sigaretti jista' jnaqqas l-effett ta' Esbrinet.
- Esbrinet jista' jikkawza sturdament u gheja. Oqghod attent jekk tkun ser tiehu sehem f'xi attività fejn trid tkun attent u kkoordinat.
- Esbrinet jista' jikkawza tnaqqis fil-piż. It-tabib tieghek ser jissorvelja l-piż tieghek waqt li tkun qed tiehu din il-medičina.

Tkun tehtieg test tad-demmm qabel ma tibda tiehu Esbrinet u wara kull xahar għall-ewwel 6 xhur u mbagħad kull 3 xhur minn hemm 'il quddiem meta tkun qed tiehu din il-medičina sabiex ikun verifikat jekk il-fwied tieghek ikunx qed jaħdem kif suppost. Huwa importanti li tagħmel dawn it-testijiet regolari tad-demmm sakemm iddum tiehu Esbrinet.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix Esbrinet lil tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Esbrinet

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu, hađt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Dan huwa partikolarment importanti jekk qed tiehu l-mediċini li ġejjin, minhabba li dawn jistgħu jibdlu l-effett ta' Esbrinet.

Mediċini li jistgħu jżidu l-effetti sekondarji ta' Esbrinet:

- enoxacin (tip ta' antibijotiku)
- ciprofloxacın (tip ta' antibijotiku)
- amiodarone (użat għall-kura ta' ċerti tipi ta' mard tal-qalb)
- propafenone (użat għall-kura ta' ċerti tipi ta' mard tal-qalb).
- fluvoxamine (użat għat-trattament tad-depressjoni u disturb kompulsiv ossessiv (OCD - *obsessive compulsive disorder*)).

Mediċini li jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' Esbrinet:

- omeprazole (użat għall-kura ta' kondizzjonijiet bħall-indigestjoni, mard ta' rıfluss gastroesofagali)
- rifampicin (tip ta' antibijotiku).

Esbrinet ma' ikel u xorb

Tixrobx meraq tal-grejpfrut meta tkun qed tiehu din il-medičina. Il-grejpfrut jista' jfıxkel lil Esbrinet milli jaħdem kif suppost.

Tqala u treddigh

Bħala miżura ta' prekawzjoni, huwa preferibbli li jiđi evitat l-użu ta' Esbrinet jekk inti tqila, qed tippjana li jkollok tarbija jew jekk taħseb li tista' tkun tqila għax ir-riskji potenzjali għat-tarbija fil-guf mhumiex magħrufa.

Jekk qieghda tredda' jew qed tippjana li tredda' kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel ma tiehu Esbrinet. Peress li mhuwiex magħruf jekk Esbrinet jgħaddix fil-ħalib tas-sider, it-tabib tieghek ser jiddiskuti mieghek ir-riskji u l-benefiċċji li jeżistu meta tiehu din il-medičina waqt it-treddigh jekk tiddeċiedi li tagħmel dan.

Sewqan u thaddim ta' magni

Issuqx jew thaddem magni jekk thossok stordut jew għajjen wara li tiehu Esbrinet.

3. Kif għandek tiehu Esbrinet

Trattament b'Esbrinet għandu jinbeda u jiđi ssorveljat minn tabib speċjalist b'esperjenza fid-dijanjsi u t-trattament ta' IPF.

Dejjem għandek tiehu din il-medičina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Normalment il-medicina tinghatalek f' dozi li jizdiedu kif gejj:

- għall-ewwel 7 ijiem hu kapsula waħda 3 darbiet kuljum mal-ikel (total ta' 801 mg/jum)
- mit-8 jum sal-14-il jum, hu żewġ kapsuli, 3 darbiet kuljum mal-ikel (total ta' 1,602 mg/jum)
- mill-15-il jum 'il quddiem (manteniment), hu 3 kapsuli, 3 darbiet kuljum mal-ikel (total ta' 2,403 mg/jum).

Id-doża ta' manteniment rakkomandata kuljum ta' Esbriet hija 3 kapsuli tliet darbiet kuljum mal-ikel, għal total ta' 2403 mg/jum.

Ibla' l-kapsuli sħaħ mal-ilma, waqt jew wara l-ikel sabiex tnaqqas ir-riskju ta' effetti sekondarji bħal nawsja (dardir) u sturdament. Jekk is-sintomi jipersistu, kellek lit-tabib tiegħek.

It-tnaqqis tad-doża minhabba effetti sekondarji

It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek jekk inti tbat minn effetti sekondarji bħalma huma problemi fl-istonku, kwalunkwe reazzjoni tal-ġilda għad-dawl tax-xemx jew lampi tax-xemx, jew tibdiliet sinifikanti għall-enzimi tal-fwied tiegħek.

Jekk tiehu aktar Esbriet milli suppost

Ikkuntattja minnufih lit-tabib, lill-ispizjar tiegħek jew lid-dipartiment tal-emergenza tal-isptar jekk tiehu aktar kapsuli milli suppost, u hu l-medicina miegħek.

Jekk tinsa tiehu Esbriet

Jekk tinsa tiehu doża, hudha malli tiftakar. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Kull doża għandha tkun separata b'mill-inqas 3 sigħat. Tihux aktar kapsuli kuljum mid-doża ta' kuljum preskritta tiegħek.

Jekk tieqaf tiehu Esbriet

F'xi sitwazzjonijiet, it-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex tieqaf tiehu Esbriet. Jekk għal xi raġuni jkollok tieqaf tiehu Esbriet għal aktar minn 14-il jum konsekuttiv, it-tabib tiegħek jibdielek il-kura tiegħek mill-ġdid b'kapsula waħda 3 darbiet kuljum, u jzidhomlok bil-mod għal 3 kapsuli 3 darbiet kuljum.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ieqaf hu Esbriet u kellek lit-tabib tiegħek minnufih

- Jekk ikollok nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn u/jew l-ilsien, diffikultà biex tiehu n-nifs jew tharhir li huma sinjali ta' anġjoedima, reazzjoni allergika serja. Dan huwa effett sekondarju mhux komuni.
- Jekk ikollok sfurija tal-ġajnejn jew tal-ġilda, jew awrina skura, potenzjalment flimkien ma' ħakk fil-ġilda, li huma sinjal ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali. Dawn huma effetti sekondarji rari.

Effetti sekondarji oħrajn jistgħu jinkludu

Kellek lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi effetti sekondarji.

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- reazzjonijiet tal-ġilda wara li tohroġ għax-xemx jew wara li jintużaw lampi tax-xemx
- dardir (nawsja)
- għeja
- dijarea
- indigestjoni jew taqlib tal-istonku
- telf ta' aptit
- uġiġh ta' ras.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- infezzjonijiet tal-gerżuma jew tal-passaġġi tal-arja li jmorru fil-pulmuni u/jew sinosite
- infezzjonijiet tal-bużżieqa tal-awrina
- tnaqqis fil-piż
- diffikultà sabiex torqod
- sturdamenti
- nġhas
- bidliet fit-togħma
- fwawar
- qtugh ta' nifs
- sogħla
- problemi tal-istonku bħal rifluss tal-aċidu, rimettar, sensazzjoni ta' nefha, uġiġh u skonfort fl-addome, ħruq ta' stonku, stitikezza u gass
- testijiet tad-demmm jistgħu juru żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied
- problemi fil-ġilda bħal ħakk, ħmura jew ġilda ħamra, ġilda xotta, raxx fil-ġilda
- uġiġh fil-muskoli, ġogi juġġu/uġiġh fil-ġogi
- thossok dghajjef jew bla enerġija
- uġiġh fis-sider
- ħruq mix-xemx.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):

- testijiet tad-demmm jistgħu juru tnaqqis ta' ċelluli bojod tad-demmm.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Esbriet

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-flixkun, il-folja u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx din il-medicina f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Esbriet

Is-sustanza attiva hi pirfenidone. Kull kapsula fiha 267 mg ta' pirfenidone.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- Mili tal-kapsula: microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, povidone, magnesium stearate
- Il-qoxra tal-kapsula: ġelatina, titanium dioxide (E171)
- Linka kannella użata għall-kliem fuq il-kapsula: shellac, iron oxide iswed (E172), iron oxide aħmar (E172), iron oxide isfar (E172), propylene glycol, ammonium hydroxide

Kif jidher Esbriet u l-kontenut tal-pakkett




Esbriet kapsuli iebsin (kapsuli) għandhom parti ta' taħt ta' lewn abjad sa abjad maħmuġ opak u kappa ta' lewn abjad sa abjad maħmuġ opak stampata b'"PFD 267 mg" b'linka kannella. Il-kapsuli fihom trab bajdani sa isfar ċar.

Il-mediċina tiegħek tingħata jew f'pakkett ta' kura inizjali ta' ġimagħtejn, pakkett tal-kura ta' 4 ġimghat jew fi flixkun.

Il-pakkett ta' kura inizjali ta' ġimagħtejn fih total ta' 63 kapsula. Hemm 7 strixxi tal-folja bi 3 kapsuli f'kull strixxa (kapsula waħda f'kull vojta għall-Ġimgha 1) u 7 strixxi tal-folja b'6 kapsuli f'kull strixxa (2 kapsuli f'kull vojta għal Ġimgha 2).

Il-pakkett tal-kura ta' 4 ġimghat fih total ta' 252 kapsula. Hemm 14-il strixxa tal-folja ta' jumejn li kull waħda fiha 18-il kapsula (3 kapsuli f'kull vojta).

L-istrixxi tal-folja fil-pakkett ta' kura inizjali ta' ġimagħtejn u fil-pakkett għall-manteniment tal-kura ta' 4 ġimghat kollha huma mmarkati bis-simboli li ġejjin biex wieħed jiftakar jieħu doza tliet darbiet kuljum:

 (tluġ ix-xemx; doza ta' filghodu)  (xemx; doza ta' matul il-ġurnata) u  (qamar; doza ta' filghaxija).

Il-pakkett tal-flixkun fih 270 kapsuli.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Manifattur

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

Għal kull taġġir dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Hemm ukoll *links* għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent
Esbriet 267 mg pilloli miksija b'rita
Esbriet 534 mg pilloli miksija b'rita
Esbriet 801 mg pilloli miksija b'rita
Pirfenidone

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

Žomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.

- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-hsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Esbriet u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Esbriet
3. Kif għandek tiehu Esbriet
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Esbriet
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Esbriet u għalxiex jintuza

Esbriet fih is-sustanza attiva pirfenidone u jintuza għall-kura tal-Fibrozi Pulmonari Idjopatika (IPF - *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*) hafifa sa moderata fl-adulti.

L-IPF hija kondizzjoni li fiha t-tessuti fil-pulmuni tiegħek isiru minfuħa u ċikatrizzati maż-żmien, u bħala riżultat ta' dan ikun diffiċli li tiehu nifs fil-fond. Dan jagħmilha diffiċli għall-pulmuni tiegħek li jahdmu kif suppost. Esbriet jgħin inaqqas iċ-ċikatriċi u n-nefha fil-pulmuni, u jgħinek tiehu nifs aħjar.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Esbriet

Tihux Esbriet

- jekk inti allergiku għal pirfenidone jew għal xi sustanzi oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6)
- jekk fil-passat kellek esperjenza ta' angjoedima b'pirfenidone, inkluż sintomi bħal nefha fil-wiċċ, ix-xufftejn u/jew l-ilsien li jistgħu jkunu assoċjati ma' diffikultà biex tiehu n-nifs jew tħarħir
- jekk qed tiehu medicina msejha fluvoxamine (użata għall-kura tad-depressjoni u l-marda kompulsiva ossessiva [OCD - *obsessive compulsive disorder*])
- jekk għandek mard tal-fwied sever jew tal-aħħar stadju
- jekk għandek mard tal-kliewi sever jew tal-aħħar stadju li jkun jeħtieġ id-dijalisi.

Jekk xi wieħed minn dawn ta' hawn fuq jaffettwak, tihux Esbriet. Jekk m'intix ċert staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Esbriet

- Tista' ssir aktar sensitiv għad-dawl tax-xemx (reazzjoni ta' fotosensittività) meta tiehu Esbriet. Evita x-xemx (inklużi l-lampi tas-smurija) meta tkun qed tiehu Esbriet. Uża krema kontra x-xemx kuljum u għatti dirgħajk, saqajk u rasek sabiex tnaqqas l-espożizzjoni għad-dawl tax-xemx (ara sezzjoni 4: Effetti sekondarji possibbli).
- M'għandekx tiehu medicini oħrajn, bħal antibijotiċi tetracycline (bħal doxycycline), li jistgħu jagħmluk aktar sensitiv għad-dawl tax-xemx.
- Għandek tghid lit-tabib tiegħek jekk tbat minn problemi tal-kliewi.

- Ghandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk tbatu minn problemi tal-fwied hfief sa moderati.
- Ghandek tieqaf tpejjeq qabel u waqt il-kura b'Esibriet. It-tipjip tas-sigaretti jista' jnaqqas l-effett ta' Esibriet.
- Esibriet jista' jikkawża sturdament u gheja. Oqgħod attent jekk tkun ser tiehu sehem f'xi attività fejn trid tkun attent u kkoordinat.
- Esibriet jista' jikkawża tnaqqis fil-piż. It-tabib tiegħek ser jissorvelja l-piż tiegħek waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina.

Tkun tehtieg test tad-demem qabel ma tibda tiehu Esibriet u f'intervalli ta' kull xahar għall-ewwel 6 xhur u mbagħad kull 3 xhur minn hemm 'il quddiem meta tkun qed tiehu din il-mediċina sabiex ikun verifikat jekk il-fwied tiegħek ikunx qed jaħdem kif suppost. Huwa importanti li tagħmel dawn it-testijiet regolari tad-demem sakemm iddum tiehu Esibriet.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix Esibriet lil tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Esibriet

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hađt dan l-aħħar, jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Dan huwa partikolarment importanti jekk qed tiehu l-mediċini li gējjin, minhabba li dawn jistgħu jibdlu l-effett ta' Esibriet.

Mediċini li jistgħu jzidu l-effetti sekondarji ta' Esibriet:

- enoxacin (tip ta' antibijotiku)
- ciprofloxacın (tip ta' antibijotiku)
- amiodarone (użat għall-kura ta' xi tipi ta' mard tal-qalb)
- propafenone (użat għall-kura ta' xi tipi ta' mard tal-qalb)
- fluvoxamine (użat għat-trattament tad-depressjoni u disturb ossessiv kompulsiv (OCD - *obsessive compulsive disorder*)).

Mediċini li jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' Esibriet:

- omeprazole (użat għall-kura ta' kondizzjonijiet bħall-indigestjoni, marda ta' rifluss gastroesofagali)
- rifampicin (tip ta' antibijotiku).

Esibriet ma' ikel u xorb

Tixrobx meraq tal-grejpfrut meta tkun qed tiehu din il-mediċina. Il-grejpfrut jista' jfikkell lil Esibriet milli jaħdem kif suppost.

Tqala u treddiġh

Bhala miżura ta' prekawzjoni, huwa preferibbli li jiġi evitat l-użu ta' Esibriet jekk inti tqila, qed tippjana li jkollok tarbija jew jekk taħseb li tista' tkun tqila għax ir-riskji potenzjali għat-tarbija fil-guf mhumiex magħrufa.

Jekk qiegħda tredda' jew qed tippjana li tredda' kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu Esibriet. Peress li mhuwiex magħruf jekk Esibriet jgħaddix fil-ħalib tas-sider, it-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek ir-riskji u l-benefiċċji li jeżistu meta tiehu din il-mediċina waqt it-treddiġh jekk tiddeciedi li tagħmel dan.

Sewqan u thaddim ta' magni

Issuqx jew thaddem magni jekk thossok stordut jew għajjen wara li tiehu Esibriet.

3. Kif għandek tiehu Esibriet

Trattament b'Esibriet għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib speċjalist b'esperjenza fid-dijanjozi u t-trattament ta' IPF.

Dejjem għandek tiegħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Normalment il-medicina tiegħek tingħatalek f' doži li jizdiedu kif ġej:

- għall-ewwel 7 ijiem hu doża ta' 267 mg (pillola safra waħda), 3 darbiet kuljum mal-ikel (total ta' 801 mg/jum)
- mit-8 jum sal-14-il jum, hu doża ta' 534 mg (2 pilloli sofor jew pillola orangjo waħda), 3 darbiet kuljum mal-ikel (total ta' 1,602 mg/jum)
- mill-15-il jum 'il quddiem (manteniment), hu doża ta' 801 mg (3 pilloli sofor jew pillola kannella waħda), 3 darbiet kuljum mal-ikel (total ta' 2,403 mg/jum).

Id-doża ta' manteniment rakkomandata kuljum ta' Esbriet hija 801 mg (3 pilloli sofor jew pillola kannella waħda) tliet darbiet kuljum mal-ikel, għal total ta' 2403 mg/jum.

Ibla' l-pilloli sħaħ mal-ilma, waqt jew wara l-ikel sabiex tnaqqas ir-riskju ta' effetti sekondarji bħal nawsja (dardir) u sturdament. Jekk is-sintomi jippersistu, kellem lit-tabib tiegħek.

It-tnaqqis tad-doża minhabba effetti sekondarji

It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek jekk inti tbat minn effetti sekondarji bħalma huma problemi fl-istonku, kwalunkwe reazzjoni tal-ġilda għad-dawl tax-xemx jew lampi tax-xemx, jew tibdiliet sinifikanti fl-enzimi tal-fwied tiegħek.

Jekk tiegħu Esbriet aktar milli suppost

Ikkuntattja minnufih lit-tabib, lill-ispizjar tiegħek jew l-eqreb dipartiment tal-emergenza tal-isptar jekk hadt aktar pilloli milli suppost, u hu l-medicina tiegħek miegħek.

Jekk tinsa tiegħu Esbriet

Jekk tinsa tiegħu doża, hudha malli tiftakar. M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu. Kull doża għandha tkun separata b'mill-inqas 3 sigħat. Tihux aktar pilloli kuljum mid-doża ta' kuljum preskritta tiegħek.

Jekk tiegħu Esbriet

F'xi sitwazzjonijiet, it-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex tiegħu Esbriet. Jekk għal xi raġuni jkollok tiegħu Esbriet għal aktar minn 14-il jum konsekuttiv, it-tabib tiegħek jibdielek il-kura tiegħek mill-ġdid b'doża ta' 267 mg 3 darbiet kuljum, u bil-mod iżid dan għal doża ta' 801 mg 3 darbiet kuljum.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ieqaf hu Esbriet u kellem lit-tabib tiegħek minnufih

- Jekk ikollok nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn u/jew ilsien, diffikultà biex tiegħu n-nifs jew tharhir, li huma sinjali ta' anġjoedima, reazzjoni allergika serja. Dan huwa effett sekondarju mhux komuni.
- Jekk ikollok sfurija tal-ghajnejn jew tal-ġilda, jew awrina skura, potenzjalment flimkien ma' ħakk fil-ġilda, li huma sinjal ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali. Dawn huma effetti sekondarji rari.

Effetti sekondarji oħrajn jistgħu jinkludu

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi effetti sekondarji.

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- reazzjonijiet tal-ġilda wara li tohroġ għax-xemx jew wara li jintużaw lampi tax-xemx
- dardir (nawsja)

- gheja
- dijarea
- indigestjoni jew taqlib tal-istonku
- telf ta' aptit
- uġiġh ta' ras.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10):

- infezzjonijiet tal-gerżuma jew tal-passaġġi tal-arja li jmorru fil-pulmuni u/jew sinosite
- infezzjonijiet tal-bużzieqa tal-awrina
- tnaqqis fil-piż
- diffikultà sabiex torqod
- sturdamenti
- nġhas
- bidliet fit-togħma
- fwawar
- qtuġh ta' nifs
- sogħla
- problemi tal-istonku bħal rifluss tal-aċidu, rimettar, sensazzjoni ta' nefha, uġiġh u skonfort fl-addome, ħruq ta' stonku, stitikezza u gass
- testijiet tad-demem jistgħu juru żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied
- problemi fil-ġilda bħal ħakk, ħmura fil-ġilda jew ġilda ħamra, ġilda xotta, raxx fil-ġilda
- uġiġh fil-muskoli, ġogi juġġu/uġiġh fil-ġogi
- thossok dghajjef jew bla enerġija
- uġiġh fis-sider
- ħruq mix-xemx.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1,000):

- testijiet tad-demem jistgħu juru tnaqqis ta' ċelluli bojod tad-demem.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Esbriet

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-flixxkun, folja u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Esbriet

Pillola ta' 267 mg

Is-sustanza attiva hi pirfenidone. Kull pillola miksija b'rita fiha 267 mg ta' pirfenidone.

Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma: microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, povidone K30, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate

Il-kisja b'rita tikkonsisti minn: polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol 3350, talc, iron oxide isfar (E172)

Pillola ta' 534 mg

Is-sustanza attiva hi pirfenidone. Kull pillola miksija b'rita fiha 534 mg ta' pirfenidone.

Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma: microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, povidone K30, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate

Il-kisja b'rita tikkonsisti minn: polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol 3350, talc, iron oxide isfar (E172) u iron oxide ahmar (E172)

Pillola ta' 801 mg

Is-sustanza attiva hi pirfenidone. Kull pillola miksija b'rita fiha 801 mg ta' pirfenidone.

Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma: microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, povidone K30, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate

Il-kisja b'rita tikkonsisti minn: polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol 3350, talc, iron oxide ahmar (E172) u iron oxide iswed (E172)

Kif jidher Esbriet u l-kontenut tal-pakkett

Pillola ta' 267 mg

Esbriet 267 mg pilloli miksija b'rita huma sofor, ovali, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, imnaqqxa b'“PFD”.

Il-pakketti bi flixxen fihom flixxun wiehed li fih 21 pillola, żewġ flixxen li kull wiehed fih 21 pillola (42 pillola b'kollox), flixxun wiehed li fih 42 pillola, flixxun wiehed li fih 90 pillola, żewġ flixxen li kull wiehed fih 90 pillola (180 pillola b'kollox) jew flixxun wiehed li fih 180 pillola.

Il-pakketti bil-folji fihom 21, 42, 84 jew 168 pillola miksija b'rita u l-pakketti multipli fihom 63 (pakkett ta' trattament inizjali ta' ġimagħtejn 21+42) jew 252 (pakkett ta' kontinwazzjoni 3x84) pillola miksija b'rita.

L-istrixxi ta' folji ta' 267 mg li fihom 63 pillola miksija b'rita huma kollha mmarkati bis-simboli u t-taqsiriet tal-ismijiet tal-ġurnata li ġejjin bħala tfakkira biex tiehu d-doża tliet darbiet kuljum:



(tluġh ix-xemx;
doża ta' filgħodu)



(xemx; doża ta'
matul il-ġurnata) u



(qamar; doża
ta' filgħaxija).

Tne. Tli. Erb. Ħam. Ġim. Sib. Ħad.

Pillola ta' 534 mg

Esbriet 534 mg pilloli miksija b'rita huma orangjo, ovali, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, imnaqqxa b'“PFD”.

Il-pakketti bi flixxun fihom jew flixxun wiehed li fih 21 pillola jew flixxun wiehed li fih 90 pillola.

Pillola ta' 801 mg

Esbriet 801 mg pilloli miksija b'rita huma kannella, ovali, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, imnaqqxa b'“PFD”.

Il-pakketti bi flixxun fihom flixxun wiehed li fih 90 pillola.

Il-pakkett bil-folji fih 84 pillola miksija b'rita u l-pakkett multiplu fih 252 (pakkett ta' kontinwazzjoni 3x84) pillola miksija b'rita.

L-istrixxi ta' folji ta' 801 mg kollha huma mmarkati bis-simboli u t-taqsiriet tal-ismijiet tal-gurnata li ġejjin bhala tfakkira biex tiehu d-doża tliet darbiet kuljum:



(tlugh ix-xemx;
doża ta' filghodu)



(xemx; doża ta'
matul il-gurnata) u



(qamar; doża
ta' filghaxija).

Tne. Tli. Erb. Ham. Ġim. Sib. Had.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Manifattur

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

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 Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Hemm ukoll *links* għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.