

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Esbriet 267 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 267 mg de pirfenidona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsulas de duas peças com um corpo branco a esbranquiçado opaco e uma tampa branca a esbranquiçada opaca, com a inscrição “PFD 267 mg” a tinta castanha, contendo um pó branco a amarelo pálido.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Esbriet é indicado em adultos para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI) ligeira a moderada.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Esbriet deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da FPI.

#### Posologia

##### Adultos

Após o início do tratamento, a dose deve ser ajustada até à dose diária recomendada de nove cápsulas por dia ao longo de um período de 14 dias, conforme indicado abaixo:

- Dias 1 a 7: uma cápsula, três vezes por dia (801 mg/dia)
- Dias 8 a 14: duas cápsulas, três vezes por dia (1.602 mg/dia)
- A partir do dia 15: três cápsulas, três vezes por dia (2.403 mg/dia)

A dose diária de manutenção recomendada de Esbriet é de três cápsulas de 267 mg, três vezes por dia, com alimentos, até perfazer um total de 2403 mg/dia.

As doses superiores a 2.403 mg/dia não são recomendadas para qualquer doente (ver secção 4.9).

Os doentes que falhem 14 dias consecutivos ou mais do tratamento com Esbriet devem reiniciar a terapêutica, submetendo-se ao regime de ajuste inicial de 2 semanas, até voltarem a atingir a dose diária recomendada.

Nos casos de interrupção do tratamento inferiores a 14 dias consecutivos, a dose pode ser retomada na dose diária recomendada, sem ajuste.

#### Ajustes da dose e outras considerações para uma utilização segura

*Reações gastrointestinais:* Relativamente aos doentes com intolerância à terapêutica devido a efeitos gastrointestinais indesejáveis, estes devem ser recordados da necessidade de ingerirem o medicamento

com alimentos. No caso de persistência dos sintomas, a dose de pirfenidona pode ser reduzida para 1 a 2 cápsulas (267 mg a 534 mg), duas a três vezes/dia com alimentos, com novo aumento até à dose diária recomendada, em função da tolerância. Se os sintomas continuarem, os doentes podem ser instruídos a interromperem o tratamento durante uma a duas semanas para permitir a resolução dos sintomas.

*Reação de fotossensibilidade ou erupção cutânea:* Os doentes com uma erupção cutânea ou reação de fotossensibilidade ligeira a moderada devem ser recordados para utilizarem diariamente um protetor solar e evitarem a exposição ao sol (ver secção 4.4). A dose de pirfenidona pode ser reduzida para 3 cápsulas/dia (1 cápsula três vezes por dia). No caso de persistência da erupção cutânea depois de decorridos 7 dias, Esbriet deve ser interrompido durante 15 dias, com novo aumento até à dose diária recomendada, da mesma maneira que no período de aumento da dose.

Os doentes com erupção cutânea ou reação de fotossensibilidade graves devem ser instruídos a interromper a dose e consultar um médico (ver secção 4.4). Após a resolução da erupção cutânea, Esbriet pode ser reintroduzido e novamente ajustado até à dose diária recomendada, mediante critério do médico.

*Função hepática:* Na eventualidade de elevação significativa da alanina e /ou aspartato aminotransferases (ALT/AST), com ou sem elevação da bilirrubina, a dose de pirfenidona deve ser ajustada ou o tratamento interrompido de acordo com as orientações incluídas na secção 4.4.

### Populações especiais

#### Idosos

Não é necessário qualquer ajuste da dose nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 5.2).

#### Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ou seja, classe A e B de Child-Pugh). Contudo, dado que os níveis plasmáticos de pirfenidona podem sofrer um aumento em alguns indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado, Esbriet deve ser utilizado com precaução no tratamento desta população. O tratamento com Esbriet não deve ser utilizado em doentes com insuficiência hepática grave ou doença hepática terminal (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

#### Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose nos doentes com compromisso renal ligeiro. Esbriet deve ser utilizado com precaução nos doentes com compromisso renal moderado (Clcr 30-50 ml/min). A terapêutica com Esbriet não deve ser utilizada em doentes com compromisso renal grave (Clcr <30 ml/min) ou doença renal em fase terminal que implique diálise (ver secções 4.3 e 5.2).

#### População pediátrica

Não existe utilização relevante de Esbriet na população pediátrica para a indicação de FPI.

### Modo de administração

Esbriet destina-se a utilização oral. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água e tomadas com alimentos, para reduzir a possibilidade de náuseas e tonturas (ver secções 4.8 e 5.2).

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Historial de angioedema com pirfenidona (ver secção 4.4).
- Uso concomitante de fluvoxamina (ver secção 4.5).
- Compromisso hepático grave ou doença hepática em fase terminal (ver secções 4.2 e 4.4).
- Compromisso renal grave (Clcr <30 ml/min) ou doença renal em fase terminal que requeira diálise (ver secções 4.2 e 5.2).

## 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

### Função hepática

Foram notificadas elevações da ALT e AST  $>3 \times$  o limite superior normal (LSN) em doentes a receber a terapêutica com Esbriet. Raramente foram associadas a elevações concomitantes da bilirrubina total sérica. Os testes de função hepática (ALT, AST e bilirrubina) devem ser realizados antes do início do tratamento com Esbriet e, subsequentemente, a intervalos mensais durante os 6 primeiros meses e, posteriormente, todos os 3 meses (ver secção 4.8). Na eventualidade de elevação significativa das aminotransferases hepáticas, a dose de Esbriet deve ser ajustada ou o tratamento interrompido de acordo com as orientações abaixo apresentadas. Nos doentes com elevações confirmadas da ALT, AST ou bilirrubina durante o tratamento, podem ser necessários os seguintes ajustes posológicos.

#### Recomendações no caso de elevações da ALT/AST

Se um doente apresentar uma elevação da aminotransferase para  $>3$  e  $\leq 5 \times$  LSN após o início da terapêutica com Esbriet, os medicamentos confundidores devem ser interrompidos, as outras causas possíveis excluídas e o doente monitorizado de perto. Se for clinicamente adequado, a dose de Esbriet deve ser reduzida ou interrompida. Depois de os testes da função hepática regressarem aos limites normais, Esbriet pode ser ajustado de novo para a dose diária recomendada, se tolerada.

Se um doente apresentar uma elevação da aminotransferase para  $\leq 5 \times$  LSN, associada a sintomas ou hiperbilirrubinemia, Esbriet deve ser interrompido e o doente não deve ser novamente submetido ao tratamento.

Se um doente apresentar uma elevação da aminotransferase para  $>5 \times$  LSN, Esbriet deve ser interrompido e o doente não deve ser novamente submetido ao tratamento.

#### Compromisso hepático

Nos indivíduos com compromisso hepático moderado (ou seja, classe B de Child-Pugh), a exposição à pirfenidona aumentou 60 %. Esbriet deve ser utilizado com precaução nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado preexistente (ou seja, classe A e B de Child-Pugh), dado o potencial de aumento da exposição à pirfenidona. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de sinais de toxicidade, em especial se estiverem a tomar concomitantemente um inibidor conhecido da CYP1A2 (ver secções 4.5 e 5.2). Esbriet não foi estudado em indivíduos com compromisso hepático grave e não pode ser administrado a esses doentes (ver secção 4.3).

### Reação de fotossensibilidade e erupção cutânea

A exposição à luz direta do sol (incluindo lâmpadas solares) deve ser evitada ou minimizada durante o tratamento com Esbriet. Os doentes devem ser instruídos no sentido de utilizarem diariamente um protetor solar, vestirem roupa que confira proteção contra a exposição solar e evitarem outros medicamentos conhecidos por causarem fotossensibilidade. Os doentes devem ser instruídos a comunicar ao seu médico sintomas de reação de fotossensibilidade ou erupção cutânea. As reações de fotossensibilidade graves são raras. Podem ser necessários ajustes da dose ou interrupção temporária do tratamento nos casos ligeiros a graves de reação de fotossensibilidade ou erupção cutânea (ver secção 4.2).

### Angioedema

Foram notificados casos de angioedema (alguns graves) tais como inchaço do rosto, lábios e/ou língua que podem estar associados a dificuldade em respirar ou pieira, relacionados com a utilização de Esbriet pós-comercialização. Por conseguinte, os doentes que desenvolvam sinais ou sintomas de angioedema após a administração de Esbriet devem descontinuar imediatamente o tratamento. Os doentes com angioedema devem ser controlados de acordo com o padrão de cuidados. Esbriet não pode ser utilizado em doentes com um historial de angioedema devido ao Esbriet (ver secção 4.3).

### Tonturas

Foram notificadas tonturas nos doentes a tomar Esbriet. Por conseguinte, os doentes devem saber como reagem a este medicamento antes de iniciarem atividades que requeiram alerta ou coordenação

mentais (ver secção 4.7). Em estudos clínicos, a maioria dos doentes com tonturas descreveu um único evento, sendo que, na sua maioria, estes eventos desapareceram após um período mediano de 22 dias. Caso as tonturas não melhorem ou sofram, inclusivamente, um agravamento, pode justificar-se um ajuste da dose ou até interrupção da toma de Esbriet.

#### Fadiga

Foi notificada fadiga nos doentes a tomar Esbriet. Por conseguinte, os doentes devem saber como reagem a este medicamento antes de iniciarem atividades que requeiram alerta ou coordenação mentais (ver secção 4.7).

#### Perda de peso

Foi notificada perda de peso em doentes tratados com Esbriet (ver secção 4.8). Os médicos devem vigiar o peso dos doentes e, quando adequado, encorajá-los a aumentarem a ingestão calórica se a perda de peso for considerada clinicamente significativa.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Cerca de 70-80 % da pirfenidona é metabolizada via CYP1A2, com menores contribuições de outras isoenzimas CYP, incluindo CYP2C9, 2C19, 2D6 e 2E1.

O consumo de sumo de toranja está associado a uma inibição da CYP1A2, devendo ser evitado durante o tratamento com a pirfenidona.

#### Fluvoxamina e inibidores da CYP1A2

Num estudo de Fase 1, a administração concomitante de Esbriet e fluvoxamina (um forte inibidor da CYP1A2 com efeitos inibidores noutras isoenzimas CYP [CYP2C9, 2C19 e 2D6]) resultou num aumento de 4 vezes da exposição à pirfenidona em não-fumadores.

Esbriet é contraindicado em doentes com o uso concomitante de fluvoxamina (ver secção 4.3). A fluvoxamina deve ser interrompida antes do início da terapêutica com Esbriet e evitada durante a terapêutica com Esbriet, devido a uma depuração reduzida da pirfenidona. Durante o tratamento com a pirfenidona, é aconselhável evitar outras terapêuticas que sejam inibidoras da CYP1A2 e de uma ou mais isoenzimas CYP diferentes, envolvidas no metabolismo da pirfenidona (por exemplo, CYP2C9, 2C19 e 2D6).

Extrapolações *in vitro* e *in vivo* indicam que os inibidores fortes e seletivos da CYP1A2 (por exemplo, enoxacina) têm o potencial de aumentar a exposição à pirfenidona em cerca de 2 a 4 vezes. Se o uso concomitante de pirfenidona com um inibidor forte e seletivo da CYP1A2 não puder ser evitado, a dose de Esbriet deve ser reduzida para 801 mg por dia (uma cápsula, três vezes por dia). Os doentes devem ser monitorizados rigorosamente para o surgimento de reações adversas associadas à terapêutica com Esbriet. Descontinuar Esbriet se necessário (ver secções 4.2 e 4.4).

A administração concomitante de Esbriet e de 750 mg de ciprofloxacina (um inibidor moderado da CYP1A2) aumentou a exposição à pirfenidona em 81 %. Se a administração de ciprofloxacina, na dose de 750 mg duas vezes ao dia, não puder ser evitada, a dose de pirfenidona deve ser reduzida para 1602 mg por dia (duas cápsulas, três vezes ao dia). Esbriet deve ser utilizado com precaução quando a ciprofloxacina é utilizada na dose de 250 mg ou 500 mg uma ou duas vezes ao dia.

Esbriet deve ser utilizado com precaução em doentes a receber tratamento com outros inibidores moderados da CYP1A2 (por exemplo, amiodarona, propafenona).

Devem ser tomadas precauções especiais no caso da utilização concomitante de inibidores da CYP1A2 com inibidores potentes de uma ou mais isoenzimas CYP diferentes envolvidas no metabolismo da pirfenidona tais como a CYP2C9 (p.ex. amiodarona, fluconazol), 2C19 (p.ex. cloranfenicol) e 2D6 (p.ex. fluoxetina, paroxetina).

## Consumo de tabaco e indutores da CYP1A2

Um estudo de interação de Fase 1 avaliou o efeito do consumo de tabaco (indutor da CYP1A2) na farmacocinética de pirfenidona. Nos fumadores, a exposição à pirfenidona correspondeu a 50 % da observada nos não-fumadores. O tabaco tem o potencial para induzir a produção enzimática hepática e, como tal, o aumento da depuração do medicamento e a diminuição da exposição. Com base na relação observada entre o consumo de tabaco e o potencial de indução da CYP1A2, a utilização concomitante de indutores fortes da CYP1A2, incluindo o tabaco, deve ser evitada durante a terapêutica com Esbriet. Os doentes devem ser encorajados a interromperem a utilização de indutores fortes da CYP1A2 e a deixarem de fumar antes e durante o tratamento com a pirfenidona.

No caso dos indutores moderados da CYP1A2 (por exemplo, omeprazol), a utilização concomitante pode, teoricamente, resultar numa diminuição dos níveis plasmáticos da pirfenidona. A administração concomitante de medicamentos que funcionam como potentes indutores da CYP1A2 e das outras isoenzimas CYP envolvidas no metabolismo da pirfenidona (por exemplo, rifampicina) pode resultar numa redução significativa dos níveis plasmáticos da pirfenidona. Estes medicamentos devem, sempre que possível, ser evitados.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Esbriet em mulheres grávidas é inexistente. Nos animais, a transferência placentária da pirfenidona e/ou respetivos metabolitos ocorre com potencial para a acumulação da pirfenidona e/ou respetivos metabolitos no líquido amniótico.

Em doses altas ( $\geq 1.000$  mg/kg/dia), os ratos exibiram um prolongamento da gestação e redução da viabilidade fetal.

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Esbriet durante a gravidez.

### Amamentação

Desconhece-se se a pirfenidona ou respetivos metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de pirfenidona e/ou respetivos metabolitos no leite, com potencial para a acumulação da pirfenidona e/ou respetivos metabolitos no leite (ver secção 5.3). Não se pode excluir um risco para o lactente.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com Esbriet tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com Esbriet para a mãe.

### Fertilidade

Não se observaram efeitos adversos a nível da fertilidade em estudos pré-clínicos (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Esbriet pode causar tonturas e fadiga, que podem ter influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas, por isso os doentes devem ter cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas se tiverem estes sintomas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Sumário do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes durante a experiência do estudo clínico com Esbriet numa dose de 2.403 mg/dia, em comparação com placebo foram, respetivamente, náuseas (32,4 % *versus* 12,2 %), erupção cutânea (26,2 % *versus* 7,7 %), diarreia (18,8 % *versus* 14,4%), fadiga (18,5% *versus* 10,4 %), dispepsia (16,1 % *versus* 5,0 %), anorexia (11,4% *versus* 3,5%), dor de cabeça (10,1% *versus* 7,7%) e reação de fotossensibilidade (9,3 % *versus* 1,1 %).

#### Lista tabular de reações adversas

A segurança de Esbriet foi avaliada em estudos clínicos que incluíram 1.650 voluntários e doentes. Foram estudados mais de 170 doentes em estudos abertos durante mais de cinco anos e alguns até 10 anos.

A Tabela 1 mostra as reações adversas notificadas com uma frequência  $\geq 2\%$  em 623 doentes a receber Esbriet na dose recomendada de 2.403 mg/dia, em três estudos principais de Fase 3 agrupados. As reações adversas obtidas da experiência pós-comercialização são também apresentadas na Tabela 1. As reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos (CSO) e, dentro de cada grupo de frequência [muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )], as reações adversas são apresentadas por ordem de gravidade decrescente.

<b>Tabela 1 Reações adversas por classes de sistemas de órgãos (CSO) e frequência da base de dados MedDRA</b>	
<b>Infeções e infestações</b>	
Frequentes	Infeção do trato respiratório superior; infeção do trato urinário
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Raras	Agranulocitose <sup>1</sup>
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Pouco frequentes	Angioedema <sup>1</sup>
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito frequentes	Anorexia
Frequentes	Diminuição de peso; apetite reduzido
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Frequentes	Insónia
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Muito frequentes	Dor de cabeça
Frequentes	Tonturas; sonolência; disgeusia; letargia
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes	Afrontamentos
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Frequentes	Dispneia; tosse; tosse produtiva
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Muito frequentes	Dispepsia; náuseas; diarreia
Frequentes	Doença de refluxo gastroesofágico; vômitos; distensão abdominal; desconforto abdominal; dor abdominal; dor abdominal superior; desconforto na zona do estômago; gastrite; obstipação; flatulência
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Frequentes	Aumento da ALT; aumento da AST; aumento da gamaglutamiltransferase
Raras	Aumento da bilirrubina total sérica em combinação com aumentos da ALT e da AST <sup>1</sup>
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Muito frequentes	Reação de fotossensibilidade; erupção cutânea
Frequentes	Prurido; eritema; pele seca; exantema eritematoso; exantema macular; exantema com prurido
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Frequentes	Mialgia; artralgia
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Muito frequentes	Fadiga
Frequentes	Astenia; dor torácica não-cardíaca
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>	
Frequentes	Queimadura solar

1. Identificados através de vigilância pós-comercialização

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.



## 4.9 Sobredosagem

A experiência clínica de sobredosagem é limitada. Múltiplas doses de pirfenidona, até uma dose total de 4.806 mg/dia, foram administradas sob a forma de seis cápsulas de 267 mg, três vezes por dia, a voluntários adultos saudáveis, ao longo de um período de aumento da dose de 12 dias. As reações adversas foram ligeiras, transitórias e consistentes com as reações adversas notificadas com mais frequência para a pirfenidona.

Na eventualidade de suspeita de sobredosagem, devem ser fornecidos cuidados médicos de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação cuidadosa do estado clínico do doente.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, outros imunossuppressores, código ATC: L04AX05.

O mecanismo de ação da pirfenidona ainda não se encontra totalmente definido. Contudo, os dados existentes sugerem que a pirfenidona exerce propriedades antifibróticas e anti-inflamatórias, numa diversidade de sistemas *in vitro* e modelos animais de fibrose pulmonar (fibrose induzida por bleomicina e transplante).

A FPI é uma doença pulmonar fibrótica e inflamatória crónica, afetada pela síntese e libertação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina-1-beta (IL-1 $\beta$ ). Foi demonstrado que a pirfenidona reduz a acumulação de células inflamatórias em resposta a estímulos variados.

A pirfenidona atenua a proliferação dos fibroblastos, a produção das proteínas e citocinas associadas à fibrose e o aumento da biossíntese e acumulação da matriz extracelular em resposta às citocinas fatores de crescimento, como o fator transformador de crescimento beta (TGF- $\beta$ ) e o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF).

#### Eficácia clínica

A eficácia clínica de Esbriet foi estudada em quatro estudos de Fase 3, multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo, em doentes com FPI. Três dos estudos de Fase 3 (PIPF-004, PIPF-006 e PIPF-016) foram multinacionais e um (SP3) foi realizado no Japão.

O PIPF-004 e o PIPF-006 compararam o tratamento com Esbriet 2.403 mg/dia ao placebo. Os estudos foram praticamente idênticos em termos de desenho, com poucas exceções, incluindo um grupo de dose intermédia (1.197 mg/dia) no PIPF-004. Em ambos os estudos, o tratamento foi administrado três vezes por dia, por um período mínimo de 72 semanas. O parâmetro primário de avaliação final nos dois estudos foi a alteração da Capacidade Vital Forçada (FVC) percentual prevista, desde o nível inicial até à Semana 72.

No estudo PIPF-004, a diminuição da FVC percentual prevista desde o nível inicial até à Semana 72 do tratamento sofreu uma redução significativa nos doentes a receber Esbriet (N=174), em comparação com os doentes a receber placebo (N=174; p=0,001, ANCOVA). O tratamento com Esbriet também reduziu significativamente a diminuição da FVC percentual prevista, desde o nível inicial até às Semanas 24 (p=0,014), 36 (p<0,001), 48 (p<0,001) e 60 (p<0,001). Na Semana 72, observou-se uma diminuição da FVC percentual prevista relativamente ao nível inicial  $\geq 10\%$  (um limiar indicativo do risco de mortalidade na FPI) em 20 % dos doentes a receber Esbriet, em comparação com 35 % a receber placebo (Tabela 2).

<b>Tabela 2 Avaliação da alteração por categoria desde o nível inicial até à semana 72, da FVC percentual prevista, no estudo PIPF-004</b>		
	<b>Pirfenidona 2.403 mg/dia (N = 174)</b>	<b>Placebo (N = 174)</b>
Redução $\geq 10\%$ ou morte ou transplante de pulmão	35 (20%)	60 (34%)
Redução inferior a 10%	97 (56%)	90 (52%)
Sem redução (alteração do FVC $>0\%$ )	42 (24%)	24 (14%)

Apesar de não se ter constatado qualquer diferença entre os doentes a receber Esbriet e os que receberam placebo, em termos de alteração da distância percorrida durante o teste da marcha de seis minutos (6MWT), entre o nível inicial e a Semana 72, pelo modelo de ANCOVA pré-especificado, numa análise *ad hoc*, 37 % dos doentes a receber Esbriet mostraram uma diminuição  $\geq 50$  m da distância no 6MWT, em comparação com 47 % dos doentes a receber placebo no PIPF-004.

No estudo PIPF-006, o tratamento com Esbriet (N=171) não reduziu a diminuição da FVC percentual prevista, desde o nível inicial até à Semana 72, em comparação com placebo (N=173;  $p=0,501$ ). Contudo, o tratamento com Esbriet reduziu a diminuição da FVC percentual prevista, desde o nível inicial até às Semanas 24 ( $p<0,001$ ), 36 ( $p=0,011$ ) e 48 ( $p=0,005$ ). Na Semana 72, observou-se uma diminuição da FVC  $\geq 10$  % em 23 % dos doentes a receber Esbriet e em 27 % dos que receberam placebo (Tabela 3).

<b>Tabela 3 Avaliação da alteração por categoria desde o nível inicial até à semana 72, da FVC percentual prevista, no estudo PIPF-006</b>		
	<b>Pirfenidona 2.403 mg/dia (N = 171)</b>	<b>Placebo (N = 173)</b>
Redução $\geq 10\%$ ou morte ou transplante de pulmão	39 (23%)	46 (27%)
Redução inferior a 10%	88 (52%)	89 (51%)
Sem redução (alteração do FVC $>0\%$ )	44 (26%)	38 (22%)

A diminuição da distância no 6MWT, desde o nível inicial até à Semana 72, sofreu uma redução significativa em comparação com placebo no estudo PIPF-006 ( $p<0,001$ , ANCOVA). Além disso, numa análise *ad hoc*, 33 % dos doentes a receber Esbriet mostraram uma diminuição  $\geq 50$  m da distância no 6MWT, em comparação com 47 % dos doentes a receber placebo no PIPF-006.

Numa análise agregada da sobrevida no PIPF-004 e PIPF-006, a taxa de mortalidade no grupo de Esbriet 2403 mg/dia foi de 7,8 %, em comparação com 9,8 % com placebo (HR de 0,77 [IC 95 %, 0,47 a 1,28]).

O PIPF-016 comparou o tratamento com Esbriet 2.403 mg/dia com placebo. O tratamento foi administrado três vezes por dia durante 52 semanas. O parâmetro primário de avaliação final foi a alteração da FVC percentual prevista, desde o nível inicial até à Semana 52. Num total de 555 doentes, a FVC e a DL<sub>CO</sub> percentuais previstas médias no nível inicial foram de 68% (gama: 48–91%) e 42% (gama: 27–170%), respetivamente. Dois por cento dos doentes tiveram uma FVC percentual prevista inferior a 50% e 21% dos doentes tiveram uma DL<sub>CO</sub> percentual prevista inferior a 35% no nível inicial.

No estudo PIPF-016, a diminuição da FVC percentual prevista desde o nível inicial até à Semana 52 do tratamento sofreu uma redução significativa nos doentes a receber Esbriet (N=278), em comparação com os doentes a receber placebo (N=277;  $p<0,000001$ , ANCOVA). O tratamento com Esbriet também reduziu significativamente a diminuição da FVC percentual prevista, desde o nível inicial até às Semanas 13 ( $p<0,000001$ ), 26 ( $p<0,000001$ ) e 39 ( $p=0,000002$ ). Na Semana 52, observou-se uma diminuição da FVC percentual prevista relativamente ao nível inicial  $\geq 10$  % ou morte em 17 % dos doentes a receber Esbriet, em comparação com 32 % a receber placebo (Tabela 4).

<b>Tabela 4 Avaliação da alteração por categoria desde o nível inicial até à Semana 52, da FVC percentual prevista, no estudo PIPF-016</b>		
	<b>Pirfenidona 2.403 mg/dia (N = 278)</b>	<b>Placebo (N = 277)</b>
Redução ≥10% ou morte	46 (17%)	88 (32%)
Redução inferior a 10%	169 (61%)	162 (58%)
Sem redução (alteração da FVC >0%)	63 (23%)	27 (10%)

A diminuição da distância percorrida durante o 6MWT, entre o nível inicial e a Semana 52, sofreu uma redução significativa nos doentes a receber Esbriet em comparação com os doentes a receber placebo no PIPF-016 ( $p=0,036$ , ANCOVA); 26% dos doentes a receber Esbriet mostraram uma diminuição  $\geq 50$  m da distância no 6MWT em comparação com 36% dos doentes a receber placebo.

Numa análise agregada pré-especificada dos estudos PIPF-016, PIPF-004 e PIPF-006 no Mês 12, a mortalidade por todas as causas foi significativamente inferior no grupo de Esbriet 2403 mg/dia (3,5%, 22 de 623 doentes) em comparação com o placebo (6,7%, 42 de 624 doentes), resultando numa redução de 48% do risco de mortalidade por todas as causas nos primeiros 12 meses (HR de 0,52 [IC de 95%, 0,31-0,87],  $p=0,0107$ , teste log-rank).

O estudo (SP3) nos doentes japoneses comparou pirfenidona 1.800 mg/dia (comparável com 2.403 mg/dia nas populações norte-americana e europeia do PIPF-004/006, numa base ponderal normalizada) com placebo (N=110, N=109, respetivamente). O tratamento com a pirfenidona reduziu significativamente a diminuição média da capacidade vital (CV) na Semana 52 (o parâmetro primário de avaliação final), em comparação com placebo ( $-0,09 \pm 0,02$  *versus*  $-0,16 \pm 0,02$ , respetivamente,  $p=0,042$ ).

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Esbriet em todos os subgrupos da população pediátrica na FPI (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A administração de Esbriet cápsulas com alimentos resulta numa redução substancial da C<sub>max</sub> (de 50 %) e num efeito mais pequeno na AUC, em comparação com o estado de jejum. Após a administração oral de uma dose única de 801 mg a voluntários adultos saudáveis mais velhos (50 a 66 anos de idade) na presença de alimentos, a taxa de absorção da pirfenidona sofreu um abrandamento, ao passo que a AUC com alimentos correspondeu aproximadamente a 80-85 % da AUC observada no estado de jejum. Foi demonstrada bioequivalência no estado de jejum quando se comparou o comprimido de 801 mg com três cápsulas de 267 mg. Na presença de alimentos, o comprimido de 801 mg cumpriu os critérios de bioequivalência com base nas medições da AUC comparativamente às cápsulas, enquanto os intervalos de confiança a 90% para a C<sub>max</sub> (108.26% - 125.60%) excederam ligeiramente os valores superiores do limite de bioequivalência padrão (IC a 90%: 80.00% - 125.00%). O efeito dos alimentos na AUC oral da pirfenidona foi consistente entre a formulação em comprimido e em cápsula. Comparativamente com o estado de jejum, a administração com alimentos de qualquer uma das formulações reduziu a C<sub>max</sub> de pirfenidona, tendo Esbriet comprimidos reduzido a C<sub>max</sub> ligeiramente menos (em 40%) do que Esbriet cápsulas (em 50%). Observou-se uma incidência reduzida das reações adversas (náuseas e tonturas) nos indivíduos alimentados, em comparação com o grupo em jejum. Por conseguinte, recomenda-se a administração de Esbriet com alimentos, para reduzir a incidência de náuseas e tonturas.

A biodisponibilidade absoluta da pirfenidona não foi determinada nos seres humanos.

## Distribuição

A pirfenidona liga-se às proteínas plasmáticas humanas, sobretudo à albumina sérica. A ligação média global variou entre 50 % e 58 % nas concentrações observadas nos estudos clínicos (1 a 100 µg/ml). O volume de distribuição médio oral aparente em estado estacionário é de cerca de 70 L, o que aponta para uma distribuição modesta da pirfenidona nos tecidos.

## Biotransformação

Aproximadamente 70-80 % da pirfenidona é metabolizada via CYP1A2, com menores contribuições de outras isoenzimas CYP, incluindo CYP2C9, 2C19, 2D6 e 2E1. Dados *in vitro* indicam alguma atividade clinicamente relevante do principal metabolito (5-carboxi-pirfenidona), em concentrações acima do pico de concentrações plasmáticas em doentes com FPI. Este facto pode tornar-se clinicamente relevante em doentes com compromisso renal moderado onde a exposição plasmática à 5-carboxi-pirfenidona está aumentada.

## Eliminação

A depuração oral da pirfenidona parece ser modestamente saturável. Num estudo de doses múltiplas e determinação da dose em adultos saudáveis mais velhos que receberam doses que variaram de 267 mg a 1.335 mg, três vezes por dia, a depuração média diminuiu cerca de 25 %, acima de uma dose de 801 mg três vezes por dia. Após a administração de uma dose única de pirfenidona a adultos saudáveis mais velhos, a semivida de eliminação terminal aparente média foi de cerca de 2,4 horas. Cerca de 80 % de uma dose de pirfenidona administrada por via oral é depurada na urina no espaço de 24 horas da administração. A maioria da pirfenidona é excretada sob a forma do metabolito 5-carboxi-pirfenidona (>95 % recuperado), sendo que menos de 1 % da pirfenidona é excretado inalterado na urina.

## Populações especiais

### Compromisso hepático

As farmacocinéticas da pirfenidona e do metabolito 5-carboxi-pirfenidona foram comparadas em doentes com compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh) e em indivíduos com função hepática normal. Os resultados mostraram que ocorreu um aumento médio de 60 % da exposição à pirfenidona, após uma dose única de 801 mg de pirfenidona (3 cápsulas de 267 mg), nos doentes com compromisso hepático moderado. A pirfenidona deve ser utilizada com precaução nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, devendo os doentes ser cuidadosamente monitorizados quanto aos sinais de toxicidade, em especial se estiverem a tomar concomitantemente um inibidor conhecido da CYP1A2 (ver secções 4.2 e 4.4). Esbriet é contraindicado no compromisso hepático grave e doença renal em fase terminal (ver secções 4.2 e 4.3).

### Compromisso renal

Em comparação com os indivíduos com função renal normal, não se observaram diferenças clinicamente relevantes a nível da farmacocinética da pirfenidona em doentes com compromisso renal ligeiro a grave. A substância original é predominantemente metabolizada em 5-carboxi-pirfenidona. A média (DP) da AUC<sub>0-∞</sub> da 5-carboxi-pirfenidona foi significativamente maior no grupo com compromisso renal moderado (p = 0,009) e grave (p < 0,0001) em relação ao grupo com função renal normal; 100 (26,3) mg•h/L e 168 (67,4) mg•h/L em comparação com 28,7 (4,99) mg•h/L respetivamente.

Grupo com Compromisso Renal	Valores estatísticos	AUC <sub>0-∞</sub> (mg•h/L)	
		Pirfenidona	5-Carboxi-Pirfenidona
Normal n = 6	Média (DP)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Mediana (25°–75°)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Ligeiro n = 6	Média (DP)	59,1 (21,5)	49,3 <sup>a</sup> (14,6)
	Mediana (25°–75°)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Moderado n = 6	Média (DP)	63,5 (19,5)	100 <sup>b</sup> (26,3)
	Mediana (25°–75°)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Grave n = 6	Média (DP)	46,7 (10,9)	168 (67,4)
	Mediana (25°–75°)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

AUC<sub>0-∞</sub> = área sob a curva de concentração-tempo de zero a infinito.

<sup>a</sup> Valor de p versus Normal = 1,00 (comparação de pares de Bonferroni)

<sup>b</sup> Valor de p versus Normal = 0,009 (comparação de pares de Bonferroni)

<sup>c</sup> Valor de p versus Normal < 0,0001 (comparação de pares de Bonferroni)

A exposição à 5-carboxi-pirfenidona aumenta 3,5 vezes ou mais em doentes com compromisso renal moderado. Não pode ser excluída atividade farmacodinâmica clinicamente relevante do metabolito em doentes com compromisso renal moderado. Não é necessário qualquer ajuste da dose nos doentes com compromisso renal ligeiro que estão a receber pirfenidona. A pirfenidona deve ser utilizada com precaução nos doentes com compromisso renal moderado. A utilização de pirfenidona é contraindicada em doentes com compromisso renal grave (Clcr <30 ml/min) ou doença renal em fase terminal que implique diálise (ver secções 4.2 e 4.3).

As análises farmacocinéticas da população de 4 estudos em indivíduos saudáveis ou doentes com compromisso renal e de um estudo em doentes com FPI não mostraram qualquer efeito clinicamente relevante da idade, sexo ou tamanho corporal na farmacocinética da pirfenidona.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Em estudos de toxicidade de dose repetida, observaram-se aumentos do peso do fígado em ratinhos, ratos e cães. Esses aumentos foram muitas vezes acompanhados por uma hipertrofia centrolobular hepática. Observou-se reversibilidade após a interrupção do tratamento. Verificou-se ainda um aumento da incidência de tumores hepáticos nos estudos de carcinogenicidade realizados em ratos e ratinhos. Estes resultados hepáticos são consistentes com uma indução das enzimas microsómicas hepáticas, um efeito que não foi observado nos doentes a receber Esbriet. Estes resultados não são considerados relevantes para os seres humanos.

Observou-se um aumento estatisticamente significativo dos tumores uterinos em ratos do sexo feminino que receberam 1.500 mg/kg/dia, 37 vezes a dose humana de 2.403 mg/dia. Os resultados de estudos mecanísticos indicam que a ocorrência de tumores uterinos está provavelmente relacionada com um desequilíbrio crónico da hormona sexual mediado pela dopamina, que envolve um mecanismo endócrino específico da espécie no rato que não está presente nos seres humanos.

Os estudos de toxicologia reprodutiva não demonstraram a ocorrência de efeitos adversos a nível da fertilidade masculina ou feminina ou do desenvolvimento pós-natal das crias em ratos, nem se obtiveram provas de teratogenicidade nos ratos (1.000 mg/kg/dia) ou coelhos (300 mg/kg/dia). Nos animais, a transferência placentária da pirfenidona e/ou respetivos metabolitos ocorre com potencial para a acumulação da pirfenidona e/ou respetivos metabolitos no líquido amniótico. Em doses altas (≥450 mg/kg/dia), os ratos exibiram um prolongamento do ciclo do estro e uma incidência elevada de ciclos irregulares. Em doses altas (≥1.000 mg/kg/dia), os ratos exibiram um prolongamento da

gestação e redução da viabilidade fetal. Estudos em ratos durante a lactação indicam que a pirfenidona e/ou respetivos metabolitos são excretados no leite com potencial para acumulação da pirfenidona e/ou respetivos metabolitos no leite.

A pirfenidona não revelou qualquer indicação de atividade mutagénica ou genotóxica numa bateria padrão de testes e, quando testada sob exposição aos raios UV, não foi mutagénica. Quando testada sob exposição aos raios UV, a pirfenidona foi positiva num ensaio fotoclastogénico nas células pulmonares do hamster chinês.

Observou-se fototoxicidade e irritação em cobaias após a administração oral da pirfenidona e com exposição a luz UVA/UVB. A gravidade das lesões fototóxicas foi minimizada através da aplicação de um protetor solar.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina  
Croscarmelose sódica  
Povidona  
Estearato de magnésio

#### Revestimento da cápsula

Dióxido de titânio (E171)  
Gelatina

#### Tintas de impressão

Tintas castanhas S-1-16530 ou 03A2 contendo:  
Shellac  
Óxido de ferro negro (E172)  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Propilenoglicol  
Hidróxido de amónio

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos para os blisters.  
3 anos para os frascos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

#### Embalagens

##### Embalagem de início de tratamento de 2 semanas

7 fitas contentoras blister de folha de alumínio em PVC/PE/PCTFE, contendo cada uma 3 cápsulas (para a dosagem da Semana 1), acondicionadas juntamente com 7 fitas contentoras blister de folha de

alumínio em PVC/PE/PCTFE, contendo cada uma 6 cápsulas (para a dosagem da Semana 2). Cada embalagem contém um total de 63 cápsulas.

Embalagem de manutenção de 4 semanas

14 fitas contentoras blister de folha de alumínio em PVC/PE/PCTFE, contendo cada uma 18 cápsulas (fornecimento para 2 dias). Há 14 fitas contentoras blister perfuradas de folha de alumínio em PVC/PE/PCTFE com 18 cápsulas cada, num total de 252 cápsulas por embalagem.

Frasco de 250 ml de PEAD branco, com fecho resistente à abertura por crianças, contendo 270 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 28 de fevereiro de 2011  
Data da última renovação: 08 de setembro de 2015

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Esbriet 267 mg comprimidos revestidos por película  
Esbriet 534 mg comprimidos revestidos por película  
Esbriet 801 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 267 mg de pirfenidona.  
Cada comprimido revestido por película contém 534 mg de pirfenidona.  
Cada comprimido revestido por película contém 801 mg de pirfenidona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Os comprimidos revestidos por película de 267 mg de Esbrietsão amarelos, ovais, biconvexos com aproximadamente 1.3 x 0.6 cm e a gravação “PFD”.  
Os comprimidos revestidos por película de 534 mg de Esbrietsão cor de laranja, ovais, biconvexos com aproximadamente 1.6 x 0.8 cm e a gravação “PFD”.  
Os comprimidos revestidos por película de 801 mg de Esbrietsão castanhos, ovais, biconvexos com aproximadamente 2 x 0.9 cm e a gravação “PFD”.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Esbriet é indicado em adultos para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI) ligeira a moderada.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Esbriet deve ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento da FPI.

#### Posologia

##### Adultos

Após o início do tratamento, a dose deve ser ajustada até à dose diária recomendada de 2403 mg por dia ao longo de um período de 14 dias, conforme indicado abaixo:

- Dias 1 a 7: uma dose de 267 mg administrada três vezes por dia (801 mg/dia)
- Dias 8 a 14: uma dose de 534 mg administrada três vezes por dia (1602 mg/dia)
- A partir do dia 15: uma dose de 801 mg administrada três vezes por dia (2403 mg/dia)

A dose diária de manutenção recomendada de Esbriet é de 801 mg, três vezes por dia, com alimentos, até perfazer um total de 2403 mg/dia.

As doses superiores a 2403 mg/dia não são recomendadas para nenhum doente (ver secção 4.9).

Os doentes que falhem 14 dias consecutivos ou mais do tratamento com Esbriet devem reiniciar a terapêutica, submetendo-se ao regime de ajuste inicial de 2 semanas, até voltarem a atingir a dose diária recomendada.



Nos casos de interrupção do tratamento inferiores a 14 dias consecutivos, a dose pode ser retomada na dose diária recomendada, sem ajuste.

#### Ajustes da dose e outras considerações para uma utilização segura

*Reações gastrointestinais:* Relativamente aos doentes com intolerância à terapêutica devido a efeitos gastrointestinais indesejáveis, estes devem ser recordados da necessidade de ingerirem o medicamento com alimentos. No caso de persistência dos sintomas, a dose de pirfenidona pode ser reduzida para 267 mg - 534 mg, duas a três vezes por dia com alimentos, com novo aumento até à dose diária recomendada, em função da tolerância. Se os sintomas continuarem, os doentes podem ser instruídos a interromperem o tratamento durante uma a duas semanas para permitir a resolução dos sintomas.

*Reação de fotossensibilidade ou erupção cutânea:* Os doentes com uma erupção cutânea ou reação de fotossensibilidade ligeira a moderada devem ser recordados para utilizarem diariamente um protetor solar e evitarem a exposição ao sol (ver secção 4.4). A dose de pirfenidona pode ser reduzida para 801 mg a cada dia (267 mg três vezes por dia). No caso de persistência da erupção cutânea depois de decorridos 7 dias, Esbriet deve ser interrompido durante 15 dias, com novo aumento até à dose diária recomendada, da mesma maneira que no período de aumento da dose.

Os doentes com erupção cutânea ou reação de fotossensibilidade graves devem ser instruídos a interromper a dose e consultar um médico (ver secção 4.4). Após a resolução da erupção cutânea, Esbriet pode ser reintroduzido e novamente ajustado até à dose diária recomendada, mediante critério do médico.

*Função hepática:* Na eventualidade de elevação significativa da alanina e /ou aspartato aminotransferases (ALT/AST), com ou sem elevação da bilirrubina, a dose de pirfenidona deve ser ajustada ou o tratamento interrompido de acordo com as orientações incluídas na secção 4.4.

#### Populações especiais

##### Idosos

Não é necessário qualquer ajuste da dose nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 5.2).

##### Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ou seja, classe A e B de Child-Pugh). Contudo, dado que os níveis plasmáticos de pirfenidona podem sofrer um aumento em alguns indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado, Esbriet deve ser utilizado com precaução no tratamento desta população. O tratamento com Esbriet não deve ser utilizado em doentes com insuficiência hepática grave ou doença hepática terminal (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

##### Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose nos doentes com compromisso renal ligeiro. Esbriet deve ser utilizado com precaução nos doentes com compromisso renal moderado (Clcr 30-50 ml/min). A terapêutica com Esbriet não deve ser utilizada em doentes com compromisso renal grave (Clcr <30 ml/min) ou doença renal em fase terminal que implique diálise (ver secções 4.3 e 5.2).

##### População pediátrica

Não existe utilização relevante de Esbriet na população pediátrica para a indicação de FPI.

#### Modo de administração

Esbriet destina-se a utilização oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água e tomados com alimentos, para reduzir a possibilidade de náuseas e tonturas (ver secções 4.8 e 5.2).

### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Historial de angioedema com pirfenidona (ver secção 4.4).
- Uso concomitante de fluvoxamina (ver secção 4.5).
- Compromisso hepático grave ou doença hepática em fase terminal (ver secções 4.2 e 4.4).
- Compromisso renal grave (Clcr <30 ml/min) ou doença renal em fase terminal que requiera diálise (ver secções 4.2 e 5.2).

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Função hepática

Foram notificadas elevações da ALT e AST  $>3 \times$  o limite superior normal (LSN) em doentes a receber a terapêutica com Esbriet. Raramente foram associadas a elevações concomitantes da bilirrubina total sérica. Os testes de função hepática (ALT, AST e bilirrubina) devem ser realizados antes do início do tratamento com Esbriet e, subsequentemente, a intervalos mensais durante os 6 primeiros meses e, posteriormente, todos os 3 meses (ver secção 4.8). Na eventualidade de elevação significativa das aminotransferases hepáticas, a dose de Esbriet deve ser ajustada ou o tratamento interrompido de acordo com as orientações abaixo apresentadas. Nos doentes com elevações confirmadas da ALT, AST ou bilirrubina durante o tratamento, podem ser necessários os seguintes ajustes posológicos.

#### Recomendações no caso de elevações da ALT/AST

Se um doente apresentar uma elevação da aminotransferase para  $>3$  e  $\leq 5 \times$  LSN após o início da terapêutica com Esbriet, os medicamentos confundidores devem ser interrompidos, as outras causas possíveis excluídas e o doente monitorizado de perto. Se for clinicamente adequado, a dose de Esbriet deve ser reduzida ou interrompida. Depois de os testes da função hepática regressarem aos limites normais, Esbriet pode ser ajustado de novo para a dose diária recomendada, se tolerada.

Se um doente apresentar uma elevação da aminotransferase para  $\leq 5 \times$  LSN, associada a sintomas ou hiperbilirrubinemia, Esbriet deve ser interrompido e o doente não deve ser novamente submetido ao tratamento.

Se um doente apresentar uma elevação da aminotransferase para  $>5 \times$  LSN, Esbriet deve ser interrompido e o doente não deve ser novamente submetido ao tratamento.

#### Compromisso hepático

Nos indivíduos com compromisso hepático moderado (ou seja, classe B de Child-Pugh), a exposição à pirfenidona aumentou 60 %. Esbriet deve ser utilizado com precaução nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado preexistente (ou seja, classe A e B de Child-Pugh), dado o potencial de aumento da exposição à pirfenidona. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de sinais de toxicidade, em especial se estiverem a tomar concomitantemente um inibidor conhecido da CYP1A2 (ver secções 4.5 e 5.2). Esbriet não foi estudado em indivíduos com compromisso hepático grave e não pode ser administrado a esses doentes (ver secção 4.3).

#### Reação de fotossensibilidade e erupção cutânea

A exposição à luz direta do sol (incluindo lâmpadas solares) deve ser evitada ou minimizada durante o tratamento com Esbriet. Os doentes devem ser instruídos no sentido de utilizarem diariamente um protetor solar, vestirem roupa que confira proteção contra a exposição solar e evitarem outros medicamentos conhecidos por causarem fotossensibilidade. Os doentes devem ser instruídos a comunicar ao seu médico sintomas de reação de fotossensibilidade ou erupção cutânea. As reações de fotossensibilidade graves são raras. Podem ser necessários ajustes da dose ou interrupção temporária do tratamento nos casos ligeiros a graves de reação de fotossensibilidade ou erupção cutânea (ver secção 4.2).

## Angioedema

Foram notificados casos de angioedema (alguns graves) tais como inchaço do rosto, lábios e/ou língua que podem estar associados a dificuldade em respirar ou pieira, relacionados com a utilização de Esbriet pós-comercialização. Por conseguinte, os doentes que desenvolvam sinais ou sintomas de angioedema após a administração de Esbriet devem descontinuar imediatamente o tratamento. Os doentes com angioedema devem ser controlados de acordo com o padrão de cuidados. Esbriet não pode ser utilizado em doentes com um historial de angioedema devido ao Esbriet (ver secção 4.3).

## Tonturas

Foram notificadas tonturas nos doentes a tomar Esbriet. Por conseguinte, os doentes devem saber como reagem a este medicamento antes de iniciarem atividades que requeiram alerta ou coordenação mentais (ver secção 4.7). Em estudos clínicos, a maioria dos doentes com tonturas descreveu um único evento, sendo que, na sua maioria, estes eventos desapareceram após um período mediano de 22 dias. Caso as tonturas não melhorem ou sofram, inclusivamente, um agravamento, pode justificar-se um ajuste da dose ou até interrupção da toma de Esbriet.

## Fadiga

Foi notificada fadiga nos doentes a tomar Esbriet. Por conseguinte, os doentes devem saber como reagem a este medicamento antes de iniciarem atividades que requeiram alerta ou coordenação mentais (ver secção 4.7).

## Perda de peso

Foi notificada perda de peso em doentes tratados com Esbriet (ver secção 4.8). Os médicos devem vigiar o peso dos doentes e, quando adequado, encorajá-los a aumentarem a ingestão calórica se a perda de peso for considerada clinicamente significativa.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Cerca de 70-80 % da pirfenidona é metabolizada via CYP1A2, com menores contribuições de outras isoenzimas CYP, incluindo CYP2C9, 2C19, 2D6 e 2E1.

O consumo de sumo de toranja está associado a uma inibição da CYP1A2, devendo ser evitado durante o tratamento com a pirfenidona.

### Fluvoxamina e inibidores da CYP1A2

Num estudo de Fase 1, a administração concomitante de Esbriet e fluvoxamina (um forte inibidor da CYP1A2 com efeitos inibidores noutras isoenzimas CYP [CYP2C9, 2C19 e 2D6]) resultou num aumento de 4 vezes da exposição à pirfenidona em não-fumadores.

Esbriet é contraindicado em doentes com o uso concomitante de fluvoxamina (ver secção 4.3). A fluvoxamina deve ser interrompida antes do início da terapêutica com Esbriet e evitada durante a terapêutica com Esbriet, devido a uma depuração reduzida da pirfenidona. Durante o tratamento com a pirfenidona, é aconselhável evitar outras terapêuticas que sejam inibidoras da CYP1A2 e de uma ou mais isoenzimas CYP diferentes, envolvidas no metabolismo da pirfenidona (por exemplo, CYP2C9, 2C19 e 2D6).

Extrapolações *in vitro* e *in vivo* indicam que os inibidores fortes e seletivos da CYP1A2 (por exemplo, enoxacina) têm o potencial de aumentar a exposição à pirfenidona em cerca de 2 a 4 vezes. Se o uso concomitante de Esbriet com um inibidor forte e seletivo da CYP1A2 não puder ser evitado, a dose de pirfenidona deve ser reduzida para 801 mg por dia (267 mg, três vezes por dia). Os doentes devem ser monitorizados rigorosamente para o surgimento de reações adversas associadas à terapêutica com Esbriet. Descontinuar Esbriet se necessário (ver secções 4.2 e 4.4).

A administração concomitante de Esbriet e de 750 mg de ciprofloxacina (um inibidor moderado da CYP1A2) aumentou a exposição à pirfenidona em 81 %. Se a administração de ciprofloxacina, na

dose de 750 mg duas vezes ao dia, não puder ser evitada, a dose de pirfenidona deve ser reduzida para 1602 mg por dia (534 mg, três vezes ao dia). Esbriet deve ser utilizado com precaução quando a ciprofloxacina é utilizada na dose de 250 mg ou 500 mg uma ou duas vezes ao dia.

Esbriet deve ser utilizado com precaução em doentes a receber tratamento com outros inibidores moderados da CYP1A2 (por exemplo, amiodarona, propafenona).

Devem ser tomadas precauções especiais no caso da utilização concomitante de inibidores da CYP1A2 com inibidores potentes de uma ou mais isoenzimas CYP diferentes envolvidas no metabolismo da pirfenidona tais como a CYP2C9 (p.ex. amiodarona, fluconazol), 2C19 (p.ex. cloranfenicol) e 2D6 (p.ex. fluoxetina, paroxetina).

#### Consumo de tabaco e indutores da CYP1A2

Um estudo de interação de Fase 1 avaliou o efeito do consumo de tabaco (indutor da CYP1A2) na farmacocinética da pirfenidona. Nos fumadores, a exposição à pirfenidona correspondeu a 50 % da observada nos não-fumadores. O tabaco tem o potencial para induzir a produção enzimática hepática e, como tal, o aumento da depuração do medicamento e a diminuição da exposição. Com base na relação observada entre o consumo de tabaco e o potencial de indução da CYP1A2, a utilização concomitante de indutores fortes da CYP1A2, incluindo o tabaco, deve ser evitada durante a terapêutica com Esbriet. Os doentes devem ser encorajados a interromperem a utilização de indutores fortes da CYP1A2 e a deixarem de fumar antes e durante o tratamento com a pirfenidona.

No caso dos indutores moderados da CYP1A2 (por exemplo, omeprazol), a utilização concomitante pode, teoricamente, resultar numa diminuição dos níveis plasmáticos da pirfenidona.

A administração concomitante de medicamentos que funcionam como potentes indutores da CYP1A2 e das outras isoenzimas CYP envolvidas no metabolismo da pirfenidona (por exemplo, rifampicina) pode resultar numa redução significativa dos níveis plasmáticos da pirfenidona. Estes medicamentos devem, sempre que possível, ser evitados.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Esbriet em mulheres grávidas é inexistente. Nos animais, a transferência placentária da pirfenidona e/ou respetivos metabolitos ocorre com potencial para a acumulação da pirfenidona e/ou respetivos metabolitos no líquido amniótico.

Em doses altas ( $\geq 1.000$  mg/kg/dia), os ratos exibiram um prolongamento da gestação e redução da viabilidade fetal.

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Esbriet durante a gravidez.

### Amamentação

Desconhece-se se a pirfenidona ou respetivos metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de pirfenidona e/ou respetivos metabolitos no leite, com potencial para a acumulação da pirfenidona e/ou respetivos metabolitos no leite (ver secção 5.3). Não se pode excluir um risco para o lactente.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com Esbriet tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com Esbriet para a mãe.

### Fertilidade

Não se observaram efeitos adversos a nível da fertilidade em estudos pré-clínicos (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Esbriet pode causar tonturas e fadiga, que podem ter influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas, por isso os doentes devem agir com precaução ao conduzir ou utilizar máquinas se tiverem estes sintomas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes durante a experiência do estudo clínico com Esbriet numa dose de 2.403 mg/dia, em comparação com placebo foram, respetivamente, náuseas (32,4 % *versus* 12,2 %), erupção cutânea (26,2 % *versus* 7,7 %), diarreia (18,8 % *versus* 14,4%), fadiga (18,5% *versus* 10,4 %), dispepsia (16,1 % *versus* 5,0 %), anorexia (11,4% *versus* 3,5%), dor de cabeça (10,1% *versus* 7,7%) e reação de fotossensibilidade (9,3 % *versus* 1,1 %).

Lista tabular de reações adversas

A segurança de Esbriet foi avaliada em estudos clínicos que incluíram 1,650 voluntários e doentes. Foram estudados mais de 170 doentes em estudos abertos durante mais de cinco anos e alguns até 10 anos.

A Tabela 1 mostra as reações adversas notificadas com uma frequência  $\geq 2\%$  em 623 doentes a receber Esbriet na dose recomendada de 2.403 mg/dia, em três estudos principais de Fase 3 agrupados. As reações adversas obtidas da experiência pós-comercialização são também apresentadas na Tabela 1. As reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos (CSO) e, dentro de cada grupo de frequência [muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )], as reações adversas são apresentadas por ordem de gravidade decrescente.

<b>Tabela 1 Reações adversas por classes de sistemas de órgãos (CSO) e frequência da base de dados MedDRA</b>	
<b>Infeções e infestações</b>	
Frequentes	Infeção do trato respiratório superior; infeção do trato urinário
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Raras	Agranulocitose <sup>1</sup>
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Pouco frequentes	Angioedema <sup>1</sup>
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito frequentes	Anorexia
Frequentes	Diminuição de peso; apetite reduzido
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Frequentes	Insónia
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Muito frequentes	Dor de cabeça
Frequentes	Tonturas; sonolência; disgeusia; letargia
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes	Afrontamentos
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Frequentes	Dispneia; tosse; tosse produtiva
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Muito frequentes	Dispepsia; náuseas; diarreia
Frequentes	Doença de refluxo gastroesofágico; vômitos; distensão abdominal; desconforto abdominal; dor abdominal; dor abdominal superior; desconforto na zona do estômago; gastrite; obstipação; flatulência
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Frequentes	Aumento da ALT; aumento da AST; aumento da gamaglutamiltransferase
Raras	Aumento da bilirrubina total sérica em combinação com aumentos da ALT e da AST <sup>1</sup>
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Muito frequentes	Reação de fotossensibilidade; erupção cutânea
Frequentes	Prurido; eritema; pele seca; exantema eritematoso; exantema macular; exantema com prurido
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Frequentes	Mialgia; artralgia
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Muito frequentes	Fadiga
Frequentes	Astenia; dor torácica não-cardíaca
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>	
Frequentes	Queimadura solar

1. Identificados através de vigilância pós-comercialização

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

## 4.9 Sobredosagem

A experiência clínica de sobredosagem é limitada. Múltiplas doses de pirfenidona, até uma dose total de 4.806 mg/dia, foram administradas sob a forma de seis cápsulas de 267 mg, três vezes por dia, a voluntários adultos saudáveis, ao longo de um período de aumento da dose de 12 dias. As reações adversas foram ligeiras, transitórias e consistentes com as reações adversas notificadas com mais frequência para a pirfenidona.

Na eventualidade de suspeita de sobredosagem, devem ser fornecidos cuidados médicos de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação cuidadosa do estado clínico do doente.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, outros imunossuppressores, código ATC: L04AX05.

O mecanismo de ação da pirfenidona ainda não se encontra totalmente definido. Contudo, os dados existentes sugerem que a pirfenidona exerce propriedades antifibróticas e anti-inflamatórias, numa diversidade de sistemas *in vitro* e modelos animais de fibrose pulmonar (fibrose induzida por bleomicina e transplante).

A FPI é uma doença pulmonar fibrótica e inflamatória crónica, afetada pela síntese e libertação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina-1-beta (IL-1 $\beta$ ). Foi demonstrado que a pirfenidona reduz a acumulação de células inflamatórias em resposta a estímulos variados.

A pirfenidona atenua a proliferação dos fibroblastos, a produção das proteínas e citocinas associadas à fibrose e o aumento da biossíntese e acumulação da matriz extracelular em resposta às citocinas fatores de crescimento, como o fator transformador de crescimento beta (TGF- $\beta$ ) e o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF).

#### Eficácia clínica

A eficácia clínica de Esbriet foi estudada em quatro estudos de Fase 3, multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo, em doentes com FPI. Três dos estudos de Fase 3 (PIPF-004, PIPF-006 e PIPF-016) foram multinacionais e um (SP3) foi realizado no Japão.

O PIPF-004 e o PIPF-006 compararam o tratamento com Esbriet 2.403 mg/dia ao placebo. Os estudos foram praticamente idênticos em termos de desenho, com poucas exceções, incluindo um grupo de dose intermédia (1.197 mg/dia) no PIPF-004. Em ambos os estudos, o tratamento foi administrado três vezes por dia, por um período mínimo de 72 semanas. O parâmetro primário de avaliação final nos dois estudos foi a alteração da Capacidade Vital Forçada (FVC) percentual prevista, desde o nível inicial até à Semana 72.

No estudo PIPF-004, a diminuição da FVC percentual prevista desde o nível inicial até à Semana 72 do tratamento sofreu uma redução significativa nos doentes a receber Esbriet (N=174), em comparação com os doentes a receber placebo (N=174; p=0,001, ANCOVA). O tratamento com Esbriet também reduziu significativamente a diminuição da FVC percentual prevista, desde o nível inicial até às Semanas 24 (p=0,014), 36 (p<0,001), 48 (p<0,001) e 60 (p<0,001). Na Semana 72, observou-se uma diminuição da FVC percentual prevista relativamente ao nível inicial  $\geq 10\%$  (um limiar indicativo do risco de mortalidade na FPI) em 20 % dos doentes a receber Esbriet, em comparação com 35 % a receber placebo (Tabela 2).

<b>Tabela 2 Avaliação da alteração por categoria desde o nível inicial até à semana 72, da FVC percentual prevista, no estudo PIPF-004</b>		
	<b>Pirfenidona 2.403 mg/dia (N = 174)</b>	<b>Placebo (N = 174)</b>
Redução $\geq 10\%$ ou morte ou transplante de pulmão	35 (20%)	60 (34%)
Redução inferior a 10%	97 (56%)	90 (52%)
Sem redução (alteração do FVC $>0\%$ )	42 (24%)	24 (14%)

Apesar de não se ter constatado qualquer diferença entre os doentes a receber Esbriet e os que receberam placebo, em termos de alteração da distância percorrida durante o teste da marcha de seis minutos (6MWT), entre o nível inicial e a Semana 72, pelo modelo de ANCOVA pré-especificado, numa análise *ad hoc*, 37 % dos doentes a receber Esbriet mostraram uma diminuição  $\geq 50$  m da distância no 6MWT, em comparação com 47 % dos doentes a receber placebo no PIPF-004.

No estudo PIPF-006, o tratamento com Esbriet (N=171) não reduziu a diminuição da FVC percentual prevista, desde o nível inicial até à Semana 72, em comparação com placebo (N=173;  $p=0,501$ ). Contudo, o tratamento com Esbriet reduziu a diminuição da FVC percentual prevista, desde o nível inicial até às Semanas 24 ( $p<0,001$ ), 36 ( $p=0,011$ ) e 48 ( $p=0,005$ ). Na Semana 72, observou-se uma diminuição da FVC  $\geq 10$  % em 23 % dos doentes a receber Esbriet e em 27 % dos que receberam placebo (Tabela 3).

<b>Tabela 3 Avaliação da alteração por categoria desde o nível inicial até à semana 72, da FVC percentual prevista, no estudo PIPF-006</b>		
	<b>Pirfenidona 2.403 mg/dia (N = 171)</b>	<b>Placebo (N = 173)</b>
Redução $\geq 10\%$ ou morte ou transplante de pulmão	39 (23%)	46 (27%)
Redução inferior a 10%	88 (52%)	89 (51%)
Sem redução (alteração do FVC $>0\%$ )	44 (26%)	38 (22%)

A diminuição da distância no 6MWT, desde o nível inicial até à Semana 72, sofreu uma redução significativa em comparação com placebo no estudo PIPF-006 ( $p<0,001$ , ANCOVA). Além disso, numa análise *ad hoc*, 33 % dos doentes a receber Esbriet mostraram uma diminuição  $\geq 50$  m da distância no 6MWT, em comparação com 47 % dos doentes a receber placebo no PIPF-006.

Numa análise agregada da sobrevida no PIPF-004 e PIPF-006, a taxa de mortalidade no grupo de Esbriet 2403 mg/dia foi de 7,8 %, em comparação com 9,8 % com placebo (HR de 0,77 [IC 95 %, 0,47 a 1,28]).

O PIPF-016 comparou o tratamento com Esbriet 2.403 mg/dia com placebo. O tratamento foi administrado três vezes por dia durante 52 semanas. O parâmetro primário de avaliação final foi a alteração da FVC percentual prevista, desde o nível inicial até à Semana 52. Num total de 555 doentes, a FVC e a DL<sub>CO</sub> percentuais previstas médias no nível inicial foram de 68% (gama: 48–91%) e 42% (gama: 27–170%), respetivamente. Dois por cento dos doentes tiveram uma FVC percentual prevista inferior a 50% e 21% dos doentes tiveram uma DL<sub>CO</sub> percentual prevista inferior a 35% no nível inicial.

No estudo PIPF-016, a diminuição da FVC percentual prevista desde o nível inicial até à Semana 52 do tratamento sofreu uma redução significativa nos doentes a receber Esbriet (N=278), em comparação com os doentes a receber placebo (N=277;  $p<0,000001$ , ANCOVA). O tratamento com Esbriet também reduziu significativamente a diminuição da FVC percentual prevista, desde o nível inicial até às Semanas 13 ( $p<0,000001$ ), 26 ( $p<0,000001$ ) e 39 ( $p=0,000002$ ). Na Semana 52, observou-se uma diminuição da FVC percentual prevista relativamente ao nível inicial  $\geq 10$  % ou morte em 17 % dos doentes a receber Esbriet, em comparação com 32 % a receber placebo (Tabela 4).



<b>Tabela 4 Avaliação da alteração por categoria desde o nível inicial até à Semana 52, da FVC percentual prevista, no estudo PIPF-016</b>		
	<b>Pirfenidona 2.403 mg/dia (N = 278)</b>	<b>Placebo (N = 277)</b>
Redução $\geq 10\%$ ou morte	46 (17%)	88 (32%)
Redução inferior a 10%	169 (61%)	162 (58%)
Sem redução (alteração da FVC $>0\%$ )	63 (23%)	27 (10%)

A diminuição da distância percorrida durante o 6MWT, entre o nível inicial e a Semana 52, sofreu uma redução significativa nos doentes a receber Esbriet em comparação com os doentes a receber placebo no PIPF-016 ( $p=0,036$ , ANCOVA); 26% dos doentes a receber Esbriet mostraram uma diminuição  $\geq 50$  m da distância no 6MWT em comparação com 36% dos doentes a receber placebo.

Numa análise agregada pré-especificada dos estudos PIPF-016, PIPF-004 e PIPF-006 no Mês 12, a mortalidade por todas as causas foi significativamente inferior no grupo de Esbriet 2403 mg/dia (3,5%, 22 de 623 doentes) em comparação com o placebo (6,7%, 42 de 624 doentes), resultando numa redução de 48% do risco de mortalidade por todas as causas nos primeiros 12 meses (HR de 0,52 [IC de 95%, 0,31-0,87],  $p=0,0107$ , teste log-rank).

O estudo (SP3) nos doentes japoneses comparou pirfenidona 1.800 mg/dia (comparável com 2.403 mg/dia nas populações norte-americana e europeia do PIPF-004/006, numa base ponderal normalizada) com placebo (N=110, N=109, respetivamente). O tratamento com a pirfenidona reduziu significativamente a diminuição média da capacidade vital (CV) na Semana 52 (o parâmetro primário de avaliação final), em comparação com placebo ( $-0,09 \pm 0,02$  versus  $-0,16 \pm 0,02$ , respetivamente,  $p=0,042$ ).

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Esbriet em todos os subgrupos da população pediátrica na FPI (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A administração de Esbriet cápsulas com alimentos resulta numa redução substancial da C<sub>max</sub> (de 50 %) e num efeito mais pequeno na AUC, em comparação com o estado de jejum. Após a administração oral de uma dose única de 801 mg a voluntários adultos saudáveis mais velhos (50 a 66 anos de idade) na presença de alimentos, a taxa de absorção da pirfenidona sofreu um abrandamento, ao passo que a AUC com alimentos correspondeu aproximadamente a 80-85 % da AUC observada no estado de jejum. Foi demonstrada bioequivalência no estado de jejum quando se comparou o comprimido de 801 mg com três cápsulas de 267 mg. Na presença de alimentos, o comprimido de 801 mg cumpriu os critérios de bioequivalência com base nas medições da AUC comparativamente às cápsulas, enquanto os intervalos de confiança a 90% para a C<sub>max</sub> (108.26% - 125.60%) excederam ligeiramente os valores superiores do limite de bioequivalência padrão (IC a 90%: 80.00% - 125.00%). O efeito dos alimentos na AUC oral da pirfenidona foi consistente entre a formulação em comprimido e em cápsula. Comparativamente com o estado de jejum, a administração com alimentos de qualquer uma das formulações reduziu a C<sub>max</sub> de pirfenidona, tendo Esbriet comprimidos reduzido a C<sub>max</sub> ligeiramente menos (em 40%) do que Esbriet cápsulas (em 50%). Observou-se uma incidência reduzida das reações adversas (náuseas e tonturas) nos indivíduos alimentados, em comparação com o grupo em jejum. Por conseguinte, recomenda-se a administração de Esbriet com alimentos, para reduzir a incidência de náuseas e tonturas.

A biodisponibilidade absoluta da pirfenidona não foi determinada nos seres humanos.

## Distribuição

A pirfenidona liga-se às proteínas plasmáticas humanas, sobretudo à albumina sérica. A ligação média global variou entre 50 % e 58 % nas concentrações observadas nos estudos clínicos (1 a 100 µg/ml). O volume de distribuição médio oral aparente em estado estacionário é de cerca de 70 L, o que aponta para uma distribuição modesta da pirfenidona nos tecidos.

## Biotransformação

Aproximadamente 70-80 % da pirfenidona é metabolizada via CYP1A2, com menores contribuições de outras isoenzimas CYP, incluindo CYP2C9, 2C19, 2D6 e 2E1. Dados *in vitro* indicam alguma atividade clinicamente relevante do principal metabolito (5-carboxi-pirfenidona), em concentrações acima do pico de concentrações plasmáticas em doentes com FPI. Este facto pode tornar-se clinicamente relevante em doentes com compromisso renal moderado onde a exposição plasmática à 5-carboxi-pirfenidona está aumentada.

## Eliminação

A depuração oral da pirfenidona parece ser modestamente saturável. Num estudo de doses múltiplas e determinação da dose em adultos saudáveis mais velhos que receberam doses que variaram de 267 mg a 1.335 mg, três vezes por dia, a depuração média diminuiu cerca de 25 %, acima de uma dose de 801 mg três vezes por dia. Após a administração de uma dose única de pirfenidona a adultos saudáveis mais velhos, a semivida de eliminação terminal aparente média foi de cerca de 2,4 horas. Cerca de 80 % de uma dose de pirfenidona administrada por via oral é depurada na urina no espaço de 24 horas da administração. A maioria da pirfenidona é excretada sob a forma do metabolito 5-carboxi-pirfenidona (>95 % recuperado), sendo que menos de 1 % da pirfenidona é excretado inalterado na urina.

## Populações especiais

### Compromisso hepático

As farmacocinéticas da pirfenidona e do metabolito 5-carboxi-pirfenidona foram comparadas em doentes com compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh) e em indivíduos com função hepática normal. Os resultados mostraram que ocorreu um aumento médio de 60 % da exposição à pirfenidona, após uma dose única de 801 mg de pirfenidona (3 cápsulas de 267 mg), nos doentes com compromisso hepático moderado. A pirfenidona deve ser utilizada com precaução nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, devendo os doentes ser cuidadosamente monitorizados quanto aos sinais de toxicidade, em especial se estiverem a tomar concomitantemente um inibidor conhecido da CYP1A2 (ver secções 4.2 e 4.4). Esbriet é contraindicado no compromisso hepático grave e doença renal em fase terminal (ver secções 4.2 e 4.3).

### Compromisso renal

Em comparação com os indivíduos com função renal normal, não se observaram diferenças clinicamente relevantes a nível da farmacocinética da pirfenidona em doentes com compromisso renal ligeiro a grave. A substância original é predominantemente metabolizada em 5-carboxi-pirfenidona. A média (DP) da AUC<sub>0-∞</sub> da 5-carboxi-pirfenidona foi significativamente maior no grupo com compromisso renal moderado (p = 0,009) e grave (p < 0,0001) em relação ao grupo com função renal normal; 100 (26,3) mg•h/L e 168 (67,4) mg•h/L em comparação com 28,7 (4,99) mg•h/L respetivamente.

Grupo com Comprimido Renal	Valores estatísticos	AUC <sub>0-∞</sub> (mg•h/L)	
		Pirfenidona	5-Carboxi-Pirfenidona
Normal n = 6	Média (DP)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Mediana (25°–75°)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Ligeiro n = 6	Média (DP)	59,1 (21,5)	49,3 <sup>a</sup> (14,6)
	Mediana (25°–75°)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Moderado n = 6	Média (DP)	63,5 (19,5)	100 <sup>b</sup> (26,3)
	Mediana (25°–75°)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Grave n = 6	Média (DP)	46,7 (10,9)	168 (67,4)
	Mediana (25°–75°)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

AUC<sub>0-∞</sub> = área sob a curva de concentração-tempo de zero a infinito.

<sup>a</sup> Valor de p versus Normal = 1,00 (comparação de pares de Bonferroni)

<sup>b</sup> Valor de p versus Normal = 0,009 (comparação de pares de Bonferroni)

<sup>c</sup> Valor de p versus Normal < 0,0001 (comparação de pares de Bonferroni)

A exposição à 5-carboxi-pirfenidona aumenta 3,5 vezes ou mais em doentes com compromisso renal moderado. Não pode ser excluída atividade farmacodinâmica clinicamente relevante do metabolito em doentes com compromisso renal moderado. Não é necessário qualquer ajuste da dose nos doentes com compromisso renal ligeiro que estão a receber pirfenidona. A pirfenidona deve ser utilizada com precaução nos doentes com compromisso renal moderado. A utilização de pirfenidona é contraindicada em doentes com compromisso renal grave (Cl<sub>cr</sub> <30 ml/min) ou doença renal em fase terminal que implique diálise (ver secções 4.2 e 4.3).

As análises farmacocinéticas da população de 4 estudos em indivíduos saudáveis ou doentes com compromisso renal e de um estudo em doentes com FPI não mostraram qualquer efeito clinicamente relevante da idade, sexo ou tamanho corporal na farmacocinética da pirfenidona.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Em estudos de toxicidade de dose repetida, observaram-se aumentos do peso do fígado em ratinhos, ratos e cães. Esses aumentos foram muitas vezes acompanhados por uma hipertrofia centrolobular hepática. Observou-se reversibilidade após a interrupção do tratamento. Verificou-se ainda um aumento da incidência de tumores hepáticos nos estudos de carcinogenicidade realizados em ratos e ratinhos. Estes resultados hepáticos são consistentes com uma indução das enzimas microssômicas hepáticas, um efeito que não foi observado nos doentes a receber Esbriet. Estes resultados não são considerados relevantes para os seres humanos.

Observou-se um aumento estatisticamente significativo dos tumores uterinos em ratos do sexo feminino que receberam 1.500 mg/kg/dia, 37 vezes a dose humana de 2.403 mg/dia. Os resultados de estudos mecanísticos indicam que a ocorrência de tumores uterinos está provavelmente relacionada com um desequilíbrio crónico da hormona sexual mediado pela dopamina, que envolve um mecanismo endócrino específico da espécie no rato que não está presente nos seres humanos.

Os estudos de toxicologia reprodutiva não demonstraram a ocorrência de efeitos adversos a nível da fertilidade masculina ou feminina ou do desenvolvimento pós-natal das crias em ratos, nem se obtiveram provas de teratogenicidade nos ratos (1.000 mg/kg/dia) ou coelhos (300 mg/kg/dia). Nos animais, a transferência placentária da pirfenidona e/ou respetivos metabolitos ocorre com potencial para a acumulação da pirfenidona e/ou respetivos metabolitos no líquido amniótico. Em doses altas (≥450 mg/kg/dia), os ratos exibiram um prolongamento do ciclo do estro e uma incidência elevada de ciclos irregulares. Em doses altas (≥1.000 mg/kg/dia), os ratos exibiram um prolongamento da

gestação e redução da viabilidade fetal. Estudos em ratos durante a lactação indicam que a pirfenidona e/ou respectivos metabolitos são excretados no leite com potencial para acumulação da pirfenidona e/ou respectivos metabolitos no leite.

A pirfenidona não revelou qualquer indicação de atividade mutagénica ou genotóxica numa bateria padrão de testes e, quando testada sob exposição aos raios UV, não foi mutagénica. Quando testada sob exposição aos raios UV, a pirfenidona foi positiva num ensaio fotoclastogénico nas células pulmonares do hamster chinês.

Observou-se fototoxicidade e irritação em cobaias após a administração oral da pirfenidona e com exposição a luz UVA/UVB. A gravidade das lesões fototóxicas foi minimizada através da aplicação de um protetor solar.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina  
Croscarmelose sódica  
Povidona K30  
Sílica coloidal anidra  
Estearato de magnésio

#### Revestimento por película

Álcool polivinílico  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol 3350 Talco

#### Comprimido de 267 mg

Óxido de ferro amarelo (E172)

#### Comprimido de 534 mg

Óxido de ferro amarelo (E172)  
Óxido de ferro vermelho (E172)

#### Comprimido de 801 mg

Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro negro (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco em polietileno de alta densidade (PEAD) com fecho de rosca inviolável e resistente à abertura por crianças

### Embalagens

#### Comprimidos revestidos por película de 267 mg

1 frasco contendo 21 comprimidos revestidos por película  
2 frascos contendo 21 comprimidos revestidos por película (42 comprimidos revestidos por película no total)  
1 frasco contendo 42 comprimidos revestidos por película  
1 frasco contendo 90 comprimidos revestidos por película  
2 frascos contendo 90 comprimidos revestidos por película (180 comprimidos revestidos por película no total)  
1 frasco contendo 180 comprimidos revestidos por película

#### Comprimidos revestidos por película de 534 mg

1 frasco contendo 21 comprimidos revestidos por película  
1 frasco contendo 90 comprimidos revestidos por película

#### Comprimidos revestidos por película de 801 mg

1 frasco contendo 90 comprimidos revestidos por película

### Embalagens de blister de folha de alumínio em PVC/Aclar (PCTFE)

#### Comprimidos revestidos por película de 267 mg

1 blister contendo 21 comprimidos revestidos por película (21 no total)  
2 blisters contendo cada um 21 comprimidos revestidos por película (42 no total)  
4 blisters contendo cada um 21 comprimidos revestidos por película (84 no total)  
8 blisters contendo cada um 21 comprimidos revestidos por película (168 no total)

Embalagem de início de tratamento de 2 semanas: embalagem múltipla contendo 63 (1 embalagem contendo 1 blister de 21 e 1 embalagem contendo 2 blisters de 21) comprimidos revestidos por película

Embalagem de manutenção: embalagem múltipla contendo 252 (3 embalagens contendo cada uma 4 blisters de 21) comprimidos revestidos por película

#### Comprimidos revestidos por película de 801 mg

4 blisters contendo cada um 21 comprimidos revestidos por película (84 no total)

Embalagem de manutenção: embalagem múltipla contendo 252 (3 embalagens contendo cada uma 4 blisters de 21) comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 28 de fevereiro de 2011  
Data da última renovação: 08 de Setembro de 2015

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **· Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a submissão de relatórios periódicos de segurança para este medicamento encontram-se estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e em quaisquer alterações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **· Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

### **· Medidas adicionais de minimização do risco**

O titular da AIM deverá assegurar que, na altura do lançamento, todos os médicos que se preveja que venham a prescrever Esbriet tenham recebido um conjunto de informação para os médicos contendo o seguinte:

- Informação sobre o Medicamento (RCM)
- Informação para o médico (listas de verificação de segurança)
- Informação para o doente (FI)



A lista de verificação de segurança para Esbriet deverá conter os seguintes elementos-chave relacionados com a função hepática e a fotossensibilidade:

#### *Função hepática*

- Esbriet é contraindicado em doentes com insuficiência hepática grave ou doença hepática em fase terminal.
- Durante o tratamento com Esbriet poderão verificar-se aumentos das transaminases séricas.
- É necessário monitorizar testes de função hepática antes do início do tratamento com Esbriet e a intervalos regulares subsequentemente.
- É necessária uma monitorização cuidadosa de quaisquer doentes que desenvolvam o aumento das enzimas hepáticas, com o ajuste apropriado da dose ou a interrupção do tratamento.

#### *Fotossensibilidade*

- Os doentes deverão ser informados que Esbriet está associado a reações de fotossensibilidade, devendo ser tomadas medidas preventivas.
- Aconselha-se que os doentes evitem ou reduzam a exposição à luz solar direta (incluindo lâmpadas solares).
- Os doentes devem ser instruídos no sentido de utilizarem diariamente um protetor solar, vestirem roupa que confira proteção contra a exposição solar e evitarem outras medicações conhecidas por causarem fotossensibilidade.

A informação ao médico deverá encorajar os médicos a notificar as reações adversas graves e RAMs clinicamente significativas de interesse especial, incluindo:

- Reações de fotossensibilidade e erupções cutâneas
- Testes de função hepática anormais
- Quaisquer outras RAMs clinicamente significativas com base no julgamento do prescriptor

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA DE CARTÃO – FRASCO DE 250 ML**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 267 mg cápsulas

Pirfenidona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 267 mg de pirfenidona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsulas

270 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/667/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Esbriet

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA DE CARTÃO – EMBALAGEM DE INÍCIO DE TRATAMENTO DE 2 SEMANAS  
(CONFIGURAÇÃO DE 7 X 3 CÁPSULAS E 7 X 6 CÁPSULAS)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 267 mg cápsulas

Pirfenidona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 267 mg de pirfenidona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula

Embalagem de início de tratamento

Embalagem de início de tratamento de 2 semanas (63 cápsulas)

Semana 1 – 21 cápsulas (7 fitas contentoras blister, cada uma com 3 cápsulas)

Semana 2 – 42 cápsulas (7 fitas contentoras blister, cada uma com 6 cápsulas)

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/667/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Esbriet

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR – EMBALAGEM DE MANUTENÇÃO DO TRATAMENTO DE 4 SEMANAS CONTENDO 252 CÁPSULAS (CONFIGURAÇÃO DE 14 X 18 CÁPSULAS)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 267 mg cápsulas

Pirfenidona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 267 mg de pirfenidona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula

Embalagem de tratamento de 4 semanas de 252 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/667/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Esbriet

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO – FRASCO DE 250 ML**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 267 mg cápsulas

Pirfenidona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 267 mg de pirfenidona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula

270 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/667/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS FITAS CONTENTORAS BLISTER**

**FITAS CONTENTORAS BLISTER – EMBALAGEM DE INÍCIO DE TRATAMENTO DE 2 SEMANAS (CONFIGURAÇÃO DE 7 X 3 CÁPSULAS E 7 X 6 CÁPSULAS)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 267 mg cápsulas

Pirfenidona

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Semana 1, Semana 2



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS FITAS CONTENTORAS BLISTER**

**FITAS CONTENTORAS BLISTER – EMBALAGEM DE TRATAMENTO DE 4 SEMANAS DE 252 CÁPSULAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 267 mg cápsulas

Pirfenidona

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 267 mg comprimidos revestidos por película

Pirfenidona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 267 mg de pirfenidona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

21 comprimidos

42 comprimidos

90 comprimidos

180 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

esbriet 267 mg comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 534 mg comprimidos revestidos por película

Pirfenidona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 534 mg de pirfenidona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

21 comprimidos

90 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**



**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

esbriet 534 mg comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 801 mg comprimidos revestidos por película

Pirfenidona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 801 mg de pirfenidona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

90 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/667/011 90 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

esbriet 801 mg comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM Comprimidos Revestidos por Película em Blisters****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 267 mg comprimidos revestidos por película

Pirfenidona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 267 mg de pirfenidona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

1 blister contendo 21 comprimidos revestidos por película (21 no total)

2 blisters contendo cada um 21 comprimidos revestidos por película (42 no total)

4 blisters contendo cada um 21 comprimidos revestidos por película (84 no total)

8 blisters contendo cada um 21 comprimidos revestidos por película (168 no total)

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

esbriet 267 mg comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM Embalagem múltipla de 63 Comprimidos Revestidos por Película em Blisters – (INCLUINDO *BLUE BOX*)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 267 mg comprimidos revestidos por película

Pirfenidona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 267 mg de pirfenidona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 63 (1 embalagem contendo 1 blister de 21 e 1 embalagem contendo 2 blisters de 21) comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

esbriet 267 mg comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM Embalagem múltipla de 252 Comprimidos Revestidos por Película em Blisters – (INCLUINDO *BLUE BOX*)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 267 mg comprimidos revestidos por película

Pirfenidona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 267 mg de pirfenidona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla contendo 252 (3 embalagens contendo cada uma 4 blisters de 21) comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**



**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

esbriet 267 mg comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM Comprimidos Revestidos por Película em Blisters**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 801 mg comprimidos revestidos por película

Pirfenidona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 801 mg de pirfenidona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

4 blisters contendo cada um 21 comprimidos revestidos por película (84 no total)

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

esbriet 801 mg comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM Embalagem múltipla de 252 Comprimidos Revestidos por Película em Blisters – (INCLUINDO *BLUE BOX*)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 801 mg comprimidos revestidos por película

Pirfenidona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 801 mg de pirfenidona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla contendo 252 (3 embalagens contendo cada uma 4 blisters de 21) comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

esbriet 801 mg comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**RÓTULO – EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS  
(EXCLUÍDO *BLUE BOX*)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 267 mg comprimidos revestidos por película

Pirfenidona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 267 mg de pirfenidona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

21 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

esbriet 267 mg comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**RÓTULO – EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS  
(EXCLUÍDO *BLUE BOX*)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 267 mg comprimidos revestidos por película

Pirfenidona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 267 mg de pirfenidona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

42 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**



**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

esbriet 267 mg comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**RÓTULO – EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS  
(EXCLUÍDO *BLUE BOX*)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 267 mg comprimidos revestidos por película

Pirfenidona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 267 mg de pirfenidona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

84 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

esbriet 267 mg comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**RÓTULO – EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS  
(EXCLUÍDO *BLUE BOX*)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 801 mg comprimidos revestidos por película

Pirfenidona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 801 mg de pirfenidona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

84 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

esbriet 801 mg comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO – FRASCO DE 70 ML**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 267 mg comprimidos revestidos por película

Pirfenidona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 267 mg de pirfenidona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

21 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/667/005

EU/1/11/667/006

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO – FRASCO DE 70 ML**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 267 mg comprimidos revestidos por película

Pirfenidona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 267 mg de pirfenidona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

42 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**



**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/667/020

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NA EMBALAGEM PRIMÁRIA**

**RÓTULO – FRASCO DE 200 ML**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 267 mg comprimidos revestidos por película

Pirfenidona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 267 mg de pirfenidona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

90 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/667/007

EU/1/11/667/008

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO – FRASCO DE 200 ML**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 267 mg comprimidos revestidos por película

Pirfenidona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 267 mg de pirfenidona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

180 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/667/021

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NA EMBALAGEM PRIMÁRIA**

**RÓTULO – FRASCO DE 70 ML**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 534 mg comprimidos revestidos por película

Pirfenidona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 534 mg de pirfenidona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

21 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/667/009

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NA EMBALAGEM PRIMÁRIA**

**RÓTULO – FRASCO DE 200 ML**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 534 mg comprimidos revestidos por película

Pirfenidona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 534 mg de pirfenidona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

90 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**



**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/667/010

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NA EMBALAGEM PRIMÁRIA**

**RÓTULO – FRASCO DE 200 ML**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 801 mg comprimidos revestidos por película

Pirfenidona

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 801 mg de pirfenidona.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

90 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/667/011

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS FITAS CONTENTORAS BLISTER**

**FITAS CONTENTORAS BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 267 mg comprimidos revestidos por película

Pirfenidona

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**



Seg. Ter. Qua. Qui. Sex. Sáb. Dom.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS FITAS CONTENTORAS BLISTER**

**FITAS CONTENTORAS BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Esbriet 801 mg comprimidos revestidos por película

Pirfenidona

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration GmbH.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**



Seg. Ter. Qua. Qui. Sex. Sáb. Dom.

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

**Folheto informativo: Informação para o utilizador**  
**Esbriet 267 mg cápsulas**  
Pirfenidona

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

**O que contém este folheto:**

1. O que é Esbriet e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Esbriet
3. Como tomar Esbriet
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Esbriet
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

**1. O que é Esbriet e para que é utilizado**

Esbriet contém a substância ativa pirfenidona e é utilizado para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI) ligeira a moderada em adultos.

A FPI é uma patologia na qual os tecidos nos seus pulmões incham e ficam com cicatrizes ao longo do tempo, o que dificulta respirar profundamente. Os pulmões têm, assim, dificuldade em funcionar de forma adequada. Esbriet ajuda a reduzir as cicatrizes (tecido cicatricial) e o inchaço nos pulmões e ajuda-o a respirar melhor.

**2. O que precisa de saber antes de tomar Esbriet**

**Não tome Esbriet**

- se tem alergia à substância ativa pirfenidona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se teve anteriormente angioedema com a pirfenidona, incluindo sintomas como inchaço do rosto, lábios e/ou língua que podem estar associados a dificuldade em respirar ou pieira
- se está a tomar um medicamento chamado fluvoxamina (utilizado para o tratamento da depressão e da perturbação obsessivo-compulsiva [POC])
- se sofre de doença no fígado (hepática) grave ou em fase terminal
- se sofre de doença nos rins (renal) grave ou em fase terminal que requeira diálise.

Se alguma das situações acima referidas o afetar, não tome Esbriet. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.

**Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Esbriet

- Pode ficar mais sensível à luz do sol (reação de fotossensibilidade) quando tomar Esbriet. Evite o sol (incluindo lâmpadas solares) enquanto toma Esbriet. Use protetor solar diariamente e tape os braços, pernas e cabeça para reduzir a exposição à luz do sol (ver secção 4. Efeitos secundários possíveis).
- Não deve tomar outros medicamentos, como os antibióticos da classe das tetraciclina (como a doxiciclina), que o podem tornar mais sensível à luz do sol.
- Deve informar o seu médico se sofre de problemas de rins.
- Deve informar o seu médico se sofre de problemas no fígado (hepáticos) ligeiros a moderados.

- Deve deixar de fumar antes e durante o tratamento com Esbriet. O consumo de tabaco pode reduzir o efeito de Esbriet.
- Esbriet pode causar tonturas e cansaço. Certifique-se de que não participa em atividades onde tem de estar alerta e ter coordenação.
- Esbriet pode causar perda de peso. O seu médico vigiará o seu peso enquanto tomar este medicamento.

Terá de realizar uma análise ao sangue antes de começar a tomar Esbriet e mensalmente durante os 6 primeiros meses e, posteriormente, todos os 3 meses enquanto toma este medicamento, para confirmar que o fígado está a funcionar corretamente. Estas análises regulares ao sangue são importantes e devem ser realizadas enquanto estiver a tomar Esbriet.

### **Crianças e adolescentes**

Não administre Esbriet a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Esbriet**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Isto é especialmente importante se estiver a tomar os medicamentos indicados de seguida, dado que podem alterar o efeito de Esbriet.

Medicamentos que podem aumentar os efeitos secundários de Esbriet:

- enoxacina (um tipo de antibiótico)
- ciprofloxacina (um tipo de antibiótico)
- amiodarona (utilizada para o tratamento de alguns tipos de doença cardíaca)
- propafenona (utilizada para o tratamento de alguns tipos de doença cardíaca)
- fluvoxamina (utilizada para o tratamento da depressão e perturbação obsessivo-compulsiva [POC])

Medicamentos que podem reduzir o funcionamento correto do Esbriet:

- omeprazol (utilizado no tratamento de estados como indigestão, doença de refluxo gastroesofágico)
- rifampicina (um tipo de antibiótico).

### **Esbriet com alimentos e bebidas**

Não beba sumo de toranja enquanto tomar este medicamento. A toranja pode impedir Esbriet de funcionar corretamente.

### **Gravidez e amamentação**

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Esbriet se está grávida, se planeia engravidar ou se pensa que pode estar grávida, pois os potenciais riscos para o feto são desconhecidos.

Se está a amamentar ou planeia amamentar, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Esbriet. Como não se sabe se Esbriet passa para o leite materno o seu médico discutirá consigo os riscos e benefícios inerentes à toma deste medicamento durante o período de amamentação, se o decidir fazer.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não conduza nem utilize máquinas caso se sinta tonto ou cansado depois de tomar Esbriet.

## **3. Como tomar Esbriet**

O tratamento com Esbriet deve ser iniciado e supervisionado por um médico especialista com experiência no diagnóstico e tratamento da FPI.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.



O medicamento é habitualmente administrado em doses crescentes, conforme indicado de seguida:

- nos 7 primeiros dias, tome 1 cápsula 3 vezes por dia com alimentos (um total de 801 mg/dia)
- do dia 8 ao 14, tome 2 cápsulas 3 vezes por dia com alimentos (um total de 1.602 mg/dia)
- a partir do dia 15 (manutenção), tome 3 cápsulas 3 vezes por dia com alimentos (um total de 2403 mg/dia)

A dose diária de manutenção recomendada de Esbriet é de 3 cápsulas, três vezes por dia, com alimentos, perfazendo um total de 2403 mg/dia

Engula as cápsulas inteiras com um copo de água, durante ou depois de uma refeição para diminuir o risco de efeitos secundários, como náuseas (sensação de enjojo) e tonturas. Se os sintomas continuarem, consulte o seu médico.

#### Redução da dose devido a efeitos secundários

O seu médico poderá reduzir a dose se ocorrerem determinados efeitos secundários, tais como problemas do estômago, quaisquer reações na pele (cutâneas) à luz solar ou lâmpadas solares, ou alterações significativas nos níveis das enzimas do fígado.

#### **Se tomar mais Esbriet do que deveria**

Contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou o serviço de urgências do hospital mais próximo se tomou mais cápsulas do que deveria e leve o medicamento consigo.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Esbriet**

Caso se tenha esquecido de uma dose tome-a logo que se lembre. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Cada dose deve ser separada por, pelo menos, 3 horas. Não tome mais cápsulas por dia do que a dose diária prescrita.

#### **Se parar de tomar Esbriet**

Em algumas situações, o seu médico pode aconselhá-lo a parar de tomar Esbriet. Se, por algum motivo, tiver de deixar de tomar Esbriet durante mais de 14 dias consecutivos, o seu médico reiniciará o seu tratamento com 1 cápsula 3 vezes por dia, aumentando gradualmente esta dose para 3 cápsulas 3 vezes por dia.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Deixe de tomar Esbriet e informe o seu médico de imediato

- Se sofrer de inchaço do rosto, lábios e/ou língua, dificuldade em respirar ou pieira, que são sinais de angioedema, uma reacção alérgica grave. Este efeito secundário é raro.
- Se tiver olhos ou a pele amarelados, ou urina escura, potencialmente acompanhados por prurido da pele, que são sinais de testes de função hepática anormais. Estes efeitos secundários são raros.

#### **Outros efeitos secundários podem incluir**

Informe o seu médico se tiver quaisquer efeitos secundários.

**Efeitos secundários muito frequentes** (podem afetar mais de 1 pessoa em cada 10 pessoas):

- reações na pele depois de ter estado ao sol ou de ter utilizado lâmpadas solares
- sensação de enjoo (náuseas)
- cansaço
- diarreia
- indigestão ou indisposição do estômago (gástrica)
- perda de apetite
- dores de cabeça.

**Efeitos secundários frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- infecções da garganta ou das vias respiratórias passando para os pulmões e/ou sinusite
- infecções da bexiga
- perda de peso
- dificuldade em dormir
- tonturas
- sonolência
- mudanças do paladar
- afrontamentos
- falta de ar
- tosse
- problemas de estômago, como refluxo ácido, vômitos, sensação de inchaço, dor e desconforto abdominais, azia, prisão de ventre e gases
- as análises ao sangue podem mostrar níveis aumentados das enzimas do fígado
- problemas da pele, como comichão, vermelhidão, secura e erupção da pele
- dor muscular, articulações doridas/dores articulares
- sensação de fraqueza ou falta de energia
- dores no peito
- queimadura solar.

**Efeitos secundários raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- as análises ao sangue podem mostrar uma diminuição dos glóbulos brancos

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Esbriet**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco, blister e embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar este medicamento acima de 30°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Esbriet

A substância ativa é pirfenidona. Cada cápsula contém 267 mg de pirfenidona.

Os outros componentes são:

- Enchimento da cápsula: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio
- Revestimento da cápsula: gelatina, dióxido de titânio (E171)
- Tinta de impressão castanha da cápsula: shellac, óxido de ferro negro (E172), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), propilenoglicol, hidróxido de amônio.

### Qual o aspeto de Esbriet e conteúdo da embalagem




As cápsulas de Esbriet têm um corpo branco a esbranquiçado opaco e uma tampa branca a esbranquiçada opaca, com a inscrição “PFD 267 mg” a tinta castanha. As cápsulas contêm um pó branco a amarelo pálido.

O seu medicamento é fornecido numa embalagem de início de tratamento de 2 semanas, numa embalagem de tratamento de 4 semanas ou num frasco.

A embalagem de início de tratamento de 2 semanas contém um total de 63 cápsulas. Há 7 fitas contentoras blister com 3 cápsulas por fita (1 cápsula por bolsa para a Semana 1) e 7 fitas contentoras blister com 6 cápsulas por fita (2 cápsulas por bolsa para a Semana 2).

A embalagem de tratamento de 4 semanas contém um total de 252 cápsulas. Há 14 fitas contentoras blister para 2 dias, contendo cada uma 18 cápsulas (3 cápsulas por bolsa).

As fitas contentoras blister na embalagem de início do tratamento de 2 semanas e na embalagem de manutenção do tratamento de 4 semanas estão cada uma marcada com os seguintes símbolos, de forma a lembrar a toma de uma dose três vezes por dia:

 (nascer do sol; dose da manhã)  (sol; dose do meio dia) e  (lua; dose do final da tarde).

O frasco contém 270 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

### Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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

**Polska**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**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

**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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

**Folheto informativo: Informação para o utilizador**  
**Esbriet 267 mg comprimidos revestidos por película**  
**Esbriet 534 mg comprimidos revestidos por película**  
**Esbriet 801 mg comprimidos revestidos por película**  
Pirfenidona

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

**O que contém este folheto:**

1. O que é Esbriet e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Esbriet
3. Como tomar Esbriet
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Esbriet
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

**1. O que é Esbriet e para que é utilizado**

Esbriet contém a substância ativa pirfenidona e é utilizado para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI) ligeira a moderada em adultos.

A FPI é uma patologia na qual os tecidos nos seus pulmões incham e ficam com cicatrizes ao longo do tempo, o que dificulta respirar profundamente. Os pulmões têm, assim, dificuldade em funcionar de forma adequada. Esbriet ajuda a reduzir as cicatrizes (tecido cicatricial) e o inchaço nos pulmões e ajuda-o a respirar melhor.

**2. O que precisa de saber antes de tomar Esbriet**

**Não tome Esbriet**

- se tem alergia à substância ativa pirfenidona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se teve anteriormente angioedema com a pirfenidona, incluindo sintomas como inchaço do rosto, lábios e/ou língua que podem estar associados a dificuldade em respirar ou pieira
- se está a tomar um medicamento chamado fluvoxamina (utilizado para o tratamento da depressão e da perturbação obsessivo-compulsiva [POC])
- se sofre de doença no fígado (hepática) grave ou em fase terminal
- se sofre de doença nos rins (renal) grave ou em fase terminal que requeira diálise.

Se alguma das situações acima referidas o afetar, não tome Esbriet. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Esbriet

- Pode ficar mais sensível à luz do sol (reação de fotossensibilidade) quando tomar Esbriet. Evite o sol (incluindo lâmpadas solares) enquanto toma Esbriet. Use protetor solar diariamente e tape os braços, pernas e cabeça para reduzir a exposição à luz do sol (ver secção 4. Efeitos secundários possíveis).
- Não deve tomar outros medicamentos, como os antibióticos da classe das tetraciclina (como a doxiciclina), que o podem tornar mais sensível à luz do sol.
- Deve informar o seu médico se sofre de problemas de rins.
- Deve informar o seu médico se sofre de problemas no fígado (hepáticos) ligeiros a moderados.
- Deve deixar de fumar antes e durante o tratamento com Esbriet. O consumo de tabaco pode reduzir o efeito de Esbriet.
- Esbriet pode causar tonturas e cansaço. Certifique-se de que não participa em atividades onde tem de estar alerta e ter coordenação.
- Esbriet pode causar perda de peso. O seu médico vigiará o seu peso enquanto tomar este medicamento.

Terá de realizar uma análise ao sangue antes de começar a tomar Esbriet e mensalmente durante os 6 primeiros meses e, posteriormente, todos os 3 meses enquanto toma este medicamento, para confirmar que o fígado está a funcionar corretamente. Estas análises regulares ao sangue são importantes e devem ser realizadas enquanto estiver a tomar Esbriet.

### **Crianças e adolescentes**

Não administre Esbriet a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Esbriet**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Isto é especialmente importante se estiver a tomar os medicamentos indicados de seguida, dado que podem alterar o efeito de Esbriet.

Medicamentos que podem aumentar os efeitos secundários de Esbriet:

- enoxacina (um tipo de antibiótico)
- ciprofloxacina (um tipo de antibiótico)
- amiodarona (utilizada para o tratamento de alguns tipos de doença cardíaca)
- propafenona (utilizada para o tratamento de alguns tipos de doença cardíaca)
- fluvoxamina [utilizada para o tratamento da depressão e da perturbação obsessivo-compulsiva (POC)]

Medicamentos que podem reduzir o funcionamento correto de Esbriet:

- omeprazol (utilizado no tratamento de estados como indigestão, doença de refluxo gastroesofágico)
- rifampicina (um tipo de antibiótico).

### **Esbriet com alimentos e bebidas**

Não beba sumo de toranja enquanto tomar este medicamento. A toranja pode impedir Esbriet de funcionar corretamente.

### **Gravidez e amamentação**

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Esbriet se está grávida, se planeia engravidar ou se pensa que pode estar grávida, pois os potenciais riscos para o feto são desconhecidos.

Se está a amamentar ou planeia amamentar, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Esbriet. Como não se sabe se Esbriet passa para o leite materno, o seu médico discutirá consigo os riscos e benefícios inerentes à toma deste medicamento durante o período de amamentação, se o decidir fazer.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não conduza nem utilize máquinas caso se sinta tonto ou cansado depois de tomar Esbriet.

### **3. Como tomar Esbriet**

O tratamento com Esbriet deve ser iniciado e supervisionado por um médico especialista com experiência no diagnóstico e tratamento da FPI.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O medicamento é habitualmente administrado em doses crescentes, conforme indicado de seguida:

- nos 7 primeiros dias, tome uma dose de 267 mg (1 comprimido amarelo), 3 vezes por dia com alimentos (um total de 801 mg/dia)
- do dia 8 ao 14, tome uma dose de 534 mg (2 comprimidos amarelos ou 1 comprimido cor de laranja), 3 vezes por dia com alimentos (um total de 1602 mg/dia)
- a partir do dia 15 (manutenção), tome uma dose de 801 mg (3 comprimidos amarelos ou 1 comprimido castanho), 3 vezes por dia com alimentos (um total de 2.403 mg/dia)

A dose diária de manutenção recomendada de Esbriet é de 801 mg (3 comprimidos amarelos ou 1 comprimido castanho), três vezes por dia, com alimentos, perfazendo um total de 2.403 mg/dia.

Engula os comprimidos inteiros com um copo de água, durante ou depois de uma refeição para diminuir o risco de efeitos secundários, como náuseas (sensação de enjoo) e tonturas. Se os sintomas continuarem, consulte o seu médico.

#### Redução da dose devido a efeitos secundários

O seu médico poderá reduzir a dose se ocorrerem determinados efeitos secundários, tais como problemas do estômago, quaisquer reações na pele (cutâneas) à luz solar ou lâmpadas solares, ou alterações significativas nos níveis das enzimas do fígado.

#### **Se tomar mais Esbriet do que deveria**

Contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou o serviço de urgências do hospital mais próximo se tomou mais comprimidos do que deveria e leve o medicamento consigo.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Esbriet**

Caso se tenha esquecido de uma dose tome-a logo que se lembre. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Cada dose deve ser separada por, pelo menos, 3 horas. Não tome mais comprimidos por dia do que a dose diária prescrita.

#### **Se parar de tomar Esbriet**

Em algumas situações, o seu médico pode aconselhá-lo a parar de tomar Esbriet. Se, por algum motivo, tiver de deixar de tomar Esbriet durante mais de 14 dias consecutivos, o seu médico reiniciará o seu tratamento com uma dose de 267 mg 3 vezes por dia, aumentando gradualmente esta dose para uma dose de 801 mg 3 vezes por dia.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Deixe de tomar Esbriet e informe o seu médico de imediato

- Se sofrer de inchaço do rosto, lábios e/ou língua, dificuldade em respirar ou pieira, que são sinais de angioedema, uma reacção alérgica grave. Este efeito secundário é raro.



- Se tiver olhos ou a pele amarelados, ou urina escura, potencialmente acompanhados por prurido na pele, que são sinais de testes de função hepática anormais. Estes efeitos secundários são raros.

### **Outros efeitos secundários podem incluir**

Informe o seu médico se tiver quaisquer efeitos secundários.

**Efeitos secundários muito frequentes** (podem afetar mais de 1 pessoa em cada 10 pessoas):

- reações na pele depois de ter estado ao sol ou de ter utilizado lâmpadas solares
- sensação de enjoo (náuseas)
- cansaço
- diarreia
- indigestão ou indisposição do estômago (gástrica)
- perda de apetite
- dores de cabeça.

**Efeitos secundários frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- infeções da garganta ou das vias respiratórias passando para os pulmões e/ou sinusite
- infeções da bexiga
- perda de peso
- dificuldade em dormir
- tonturas
- sonolência
- mudanças do paladar
- afrontamentos
- falta de ar
- tosse
- problemas de estômago, como refluxo ácido, vômitos, sensação de inchaço, dor e desconforto abdominais, azia, prisão de ventre e gases
- as análises ao sangue podem mostrar níveis aumentados das enzimas do fígado
- problemas da pele, como comichão, vermelhidão, secura e erupção da pele
- dor muscular, articulações doridas/dores articulares
- sensação de fraqueza ou falta de energia
- dores no peito
- queimadura solar.

**Efeitos secundários raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- as análises ao sangue podem mostrar uma diminuição dos glóbulos brancos

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Esbriet**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco, blister e embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Esbriet

#### Comprimido de 267 mg

A substância ativa é a pirfenidona. Cada comprimido revestido por película contém 267 mg de pirfenidona.

Os outros componentes são: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, povidona K30, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio.

O revestimento por película consiste em: álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol 3350, talco, óxido de ferro amarelo (E172).

#### Comprimido de 534 mg

A substância ativa é a pirfenidona. Cada comprimido revestido por película contém 534 mg de pirfenidona.

Os outros componentes são: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, povidona K30, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio.

O revestimento por película consiste em: álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol 3350, talco, óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro vermelho (E172).

#### Comprimido de 801 mg

A substância ativa é a pirfenidona. Cada comprimido revestido por película contém 801 mg de pirfenidona.

Os outros componentes são: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, povidona K30, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio.

O revestimento por película consiste em: álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol 3350, talco, óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro negro (E172).

### Qual o aspeto de Esbriet e conteúdo da embalagem




#### Comprimido de 267 mg

Os comprimidos revestidos por película de Esbriet 267 mg são amarelos, ovais, biconvexos com a gravação “PFD”.

As embalagens contêm um frasco de 21 comprimidos, dois frascos de 21 comprimidos cada um (42 comprimidos no total), um frasco de 42 comprimidos, um frasco de 90 comprimidos, dois frascos de 90 comprimidos cada um (180 comprimidos no total) ou um frasco de 180 comprimidos.

As embalagens contêm blisters de 21, 42, 84 ou 168 comprimidos revestidos por película e as embalagens múltiplas contêm 63 (embalagem de início do tratamento de 2 semanas de 21+42) ou 252 (embalagem de manutenção de 3x84) comprimidos revestidos por película.

As fitas contentoras blister de 267 mg contendo 63 comprimidos revestidos por película estão cada uma marcada com os seguintes símbolos e nomes abreviados do dia, de forma a lembrar a toma de uma dose três vezes por dia:

 (nascer do sol; dose da manhã)  (sol; dose do meio dia) e  (lua; dose do final da tarde).

Seg. Ter. Qua. Qui. Sex. Sáb. Dom.

#### Comprimido de 534 mg

Os comprimidos revestidos por película de Esbriet 534 mg são cor de laranja, ovais, biconvexos com a gravação “PFD”.

As embalagens contêm um frasco de 21 comprimidos ou um frasco de 90 comprimidos.




### Comprimido de 801 mg

Os comprimidos revestidos por película de Esbriet 801 mg são castanhos, ovais, biconvexos com a gravação “PFD”.

A embalagem contém um frasco de 90 comprimidos.

As embalagens contêm blisters de 84 comprimidos revestidos por película e as embalagens múltiplas contêm 252 (embalagem de manutenção de 3x84) comprimidos revestidos por película.

As fitas contentoras blister de 801 mg estão cada uma marcada com os seguintes símbolos e nomes abreviados do dia, de forma a lembrar a toma de uma dose três vezes por dia:

 (nascer do sol; dose da manhã)  (sol; dose do meio dia) e  (lua; dose do final da tarde).

Seg. Ter. Qua. Qui. Sex. Sáb. Dom.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **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

**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

**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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.