

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esbriet 267 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține pirfenidonă 267 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsule din două componente cu un corp opac de culoare albă până la aproape albă și un cap opac de culoare albă până la aproape albă, având inscripționat „PFD 267 mg” cu cerneală maro și conținând o pulbere de culoare albă până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Esbriet este indicat la adulți pentru tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice (FPI).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Esbriet trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticul și tratamentul FPI.

Doze

Adulți

La inițierea tratamentului, doza trebuie crescută treptat până la doza zilnică recomandată de nouă capsule pe zi în decursul unei perioade de 14 zile, după cum urmează:

- Zilele 1-7: o capsulă de trei ori pe zi (801 mg/zi)
- Zilele 8-14: două capsule de trei ori pe zi (1602 mg/zi)
- Începând cu ziua 15: trei capsule de trei ori pe zi (2403 mg/zi)

Doza zilnică recomandată de Esbriet pentru tratamentul de întreținere este de trei capsule de 267 mg de trei ori pe zi împreună cu alimente, în total 2403 mg/zi.

Nu se recomandă doze de întreținere mai mari de 2403 mg/zi pentru niciun pacient (vezi pct. 4.9).

La pacienții care nu utilizează tratamentul cu Esbriet timp de 14 zile consecutive sau mai mult, acesta trebuie reinițiat utilizând schema inițială de creștere treptată a dozei de 2 săptămâni până la atingerea dozei zilnice recomandate.

Pentru o întrerupere a tratamentului mai mică de 14 zile consecutive, administrarea poate fi reluată la doza zilnică recomandată anterioară fără o creștere treptată.

Ajustări ale dozei și alte considerații privind siguranța în utilizare

Reacții gastro-intestinale: Pacienților care prezintă intoleranță la tratament ca urmare a reacțiilor adverse gastro-intestinale trebuie să li se reamintească să utilizeze medicamentul împreună cu alimente. Dacă simptomele persistă, doza de pirfenidonă poate fi redusă la 1-2 capsule (267 mg-534 mg) de două sau trei ori pe zi împreună cu alimente, cu reluarea creșterii dozei până la doza zilnică recomandată în funcție de tolerabilitate. Dacă simptomele continuă, pacienții pot fi instruiți să întrerupă tratamentul timp de una până la două săptămâni pentru a permite dispariția simptomelor.

Reacție de fotosensibilitate sau erupție cutanată: Pacienților care prezintă o reacție de fotosensibilitate sau erupție cutanată ușoară până la moderată trebuie să li se reamintească să utilizeze o cremă de protecție solară în fiecare zi și să evite expunerea la soare (vezi pct. 4.4). Doza de pirfenidonă poate fi redusă la 3 capsule/zi (1 capsulă de trei ori pe zi). Dacă erupția cutanată persistă peste 7 zile, tratamentul cu Esbriet trebuie întrerupt timp de 15 zile, cu reluarea creșterii dozei până la doza zilnică recomandată în același mod ca în perioada de creștere a dozei.

Pacienții care prezintă o reacție de fotosensibilitate sau erupție cutanată severă trebuie instruiți să întrerupă administrarea și să se adreseze medicului (vezi pct. 4.4). După dispariția erupției cutanate, Esbriet poate fi reintrodus, iar doza poate fi crescută din nou până la doza zilnică recomandată, în funcție de decizia medicului.

Funcția hepatică: În cazul unei creșteri semnificative a valorilor alanin- și/sau aspartat-aminotransferazelor (ALT/AST) cu sau fără o creștere a valorilor bilirubinei, doza de pirfenidonă trebuie ajustată sau tratamentul trebuie întrerupt în conformitate cu recomandările menționate la pct. 4.4.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (respectiv, clasele Child-Pugh A și B). Cu toate acestea, întrucât concentrațiile plasmatiche ale pirfenidonei pot fi mai mari la unele persoane cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, trebuie manifestată prudență în cazul tratamentului cu Esbriet la această populație. Tratamentul cu Esbriet nu trebuie administrat pacienților cu insuficiență hepatică severă sau cu boală hepatică în stadiu terminal (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Esbriet trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală moderată (Cl_{Cr} 30-50 ml/minut). Tratamentul cu Esbriet nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} < 30$ ml/minut) sau cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Copii și adolescenți

Esbriet nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți pentru indicația FPI.

Mod de administrare

Esbriet este utilizat pentru administrare orală. Capsulele se vor înghiți întregi, cu apă și se va administra împreună cu alimente pentru a reduce posibilitatea apariției unor reacții cum sunt greața și amețelile (vezi pct. 4.8 și 5.2).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de angioedem la administrarea de pifafenidonă (vezi pct. 4.4).
- Utilizarea concomitentă cu fluvoxamină (vezi pct. 4.5).
- Insuficiență hepatică severă sau boală hepatică în stadiu terminal (vezi pct. 4.2 și 4.4).
- Insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} < 30$ ml/minut) sau boală renală în stadiu terminal care necesită dializă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Funcția hepatică

La pacienții tratați cu Esbriet s-a raportat frecvent creșteri ale valorilor transaminazelor. Trebuie efectuate teste ale funcției hepatice (ALT, AST și bilirubină) înainte de inițierea tratamentului cu Esbriet și ulterior la intervale lunare în primele 6 luni, iar apoi la fiecare 3 luni (vezi pct. 4.8).

Dacă un pacient prezintă o creștere a valorilor aminotransferazelor > 3 și < 5 x LSVN fără creșterea valorilor bilirubinei și fără semne clinice și simptome afectării hepatice după inițierea tratamentului cu Esbriet, alte cauze trebuie excluse, iar pacientul trebuie monitorizat îndeaproape. Trebuie luată în considerare întreruperea administrării altor medicamente asociate cu hepatotoxicitatea. Dacă acest lucru este indicat din punct de vedere clinic, doza de Esbriet trebuie redusă sau administrarea întreruptă. După ce rezultatele analizelor funcției hepatice reintră în limitele normale, se poate relua creșterea dozei de Esbriet până la doza zilnică recomandată, dacă este tolerată.

Afectare hepatică indusă de medicamente

Mai puțin frecvent, creșteri ale valorilor ALT și AST au fost asociate cu creșteri concomitente ale valorilor bilirubinemiei. Cazuri severe de afectare hepatică indusă de medicamente, inclusiv cazuri izolate de decese au fost raportate după punerea pe piață (vezi pct. 4.8).

În plus, testarea funcției hepatice trebuie măsurată și evaluată clinic cu promptitudine la pacienții care raportează simptome ce pot indica leziune hepatică, inclusiv oboseală, anorexie, disconfort abdominal în flancul superior drept, urină hipercromă sau icter.

Dacă un pacient prezintă o creștere a valorilor aminotransferazelor > 3 și < 5 x LSVN, însoțită de hiperbilirubinemie sau a semnelor clinice sau simptomelor afectării hepatice, tratamentul cu Esbriet trebuie întrerupt permanent, iar pacientului nu trebuie să i se readministreze medicamentul.

Dacă un pacient prezintă o creștere a valorilor aminotransferazelor ≥ 5 x LSVN, tratamentul cu Esbriet trebuie întrerupt permanent, iar pacientului nu trebuie să i se readministreze medicamentul.

Insuficiență hepatică

La subiecții cu insuficiență hepatică moderată (respectiv, clasa Child-Pugh B), expunerea la pifafenidonă a fost mai mare cu 60%. Esbriet trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică preexistentă ușoară până la moderată (respectiv, clasele Child-Pugh A și B) având în vedere potențialul de expunere crescută la pifafenidonă. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a se depista eventuale semne de toxicitate, mai ales dacă aceștia utilizează concomitent un inhibitor cunoscut al izoenzimei CYP1A2 (vezi pct. 4.5 și 5.2). Esbriet nu a fost studiat la persoane cu insuficiență hepatică severă, iar Esbriet nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Reacție de fotosensibilitate și erupție cutanată

Expunerea la lumina directă a soarelui (inclusiv la lămpi solare) trebuie evitată sau redusă la minimum în timpul tratamentului cu Esbriet. Pacienții trebuie instruiți să utilizeze zilnic o cremă de protecție solară, să poarte îmbrăcăminte care să îi protejeze împotriva expunerii la soare și să evite orice medicamente cunoscute că determină fotosensibilitate. Pacienții trebuie instruiți să raporteze medicului simptomele asociate reacției de fotosensibilitate sau erupțiile cutanate. Reacțiile de fotosensibilitate severe sunt mai puțin frecvente. Poate fi necesară ajustarea dozei sau întreruperea temporară a tratamentului în cazurile ușoare până la severe de reacție de fotosensibilitate sau erupție cutanată (vezi pct. 4.2).

Reacții cutanate severe

Ulterior punerii pe piață, în asociere cu tratamentul cu Esbriet, au fost raportate sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care poate pune viața în pericol și poate fi letală. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, tratamentul cu Esbriet trebuie întrerupt imediat. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ, NET sau sindrom DRESS în cursul utilizării Esbriet, tratamentul cu Esbriet nu trebuie reluat și trebuie oprit definitiv.

Angioedem/Anafilaxie

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate cazuri de angioedem (unele grave) asociate cu utilizarea de Esbriet, cum sunt umflarea feței, buzelor și/sau limbii, care pot fi asociate cu dificultăți de respirație sau respirație șuierătoare. De asemenea, au fost raportate reacții anafilactice. De aceea, pacienții care prezintă semne sau simptome de angioedem sau reacții alergice severe în urma administrării de Esbriet trebuie să întrerupă imediat tratamentul. Pacienții cu angioedem sau reacții alergice severe trebuie tratați în conformitate cu ghidurile specifice. Esbriet nu trebuie utilizat la pacienții cu antecedente de angioedem sau hipersensibilitate cauzate de Esbriet (vezi pct. 4.3).

Amețeli

Au fost raportate amețeli la pacienții tratați cu Esbriet. Prin urmare, pacienții trebuie să știe cum reacționează la acest medicament înainte de a se angaja în activități care necesită vigilență mintală sau coordonare (vezi pct. 4.7). În studiile clinice, cei mai mulți pacienți care au prezentat amețeli au manifestat un singur eveniment, majoritatea reacțiilor dispărând, cu o durată medie de 22 de zile. Dacă amețelile nu se ameliorează sau dacă se agravează, poate fi justificată ajustarea dozei sau chiar întreruperea tratamentului cu Esbriet.

Fatigabilitate

A fost raportată fatigabilitate la pacienții tratați cu Esbriet. Prin urmare, pacienții trebuie să știe cum reacționează la acest medicament înainte de a se angaja în activități care necesită vigilență mintală sau coordonare (vezi pct. 4.7).

Pierdere în greutate

S-a raportat pierdere în greutate la pacienții tratați cu Esbriet (vezi pct. 4.8). Medicii trebuie să monitorizeze greutatea pacientului și, după caz, să încurajeze un consum caloric crescut, dacă pierderea în greutate este considerată clinic semnificativă.

Hiponatremia

La pacienții tratați cu Esbriet a fost raportată hiponatremie (vezi pct. 4.8). Întrucât simptomele hiponatremiei pot fi subtile și mascate de prezența unor comorbidități, este recomandată monitorizarea regulată a parametrilor de laborator relevanți, în special în prezența semnelor și simptomelor evidente, cum sunt greața, durerea de cap sau amețeala.

Sodiu

Esbriet conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Aproximativ 70-80% din pirfenidonă se metabolizează prin izoenzima CYP1A2, cu contribuții minore de la alte izoenzime CYP, inclusiv CYP2C9, 2C19, 2D6 și 2E1.

Consumul de suc de grepfrut este asociat cu inhibarea izoenzimei CYP1A2 și trebuie evitat în timpul tratamentului cu pirfenidonă.

Fluvoxamina și inhibitori ai izoenzimei CYP1A2

Într-un studiu de fază 1, administrarea concomitentă de Esbriet și fluvoxamină (un inhibitor puternic al izoenzimei CYP1A2 cu efecte inhibitoare asupra altor izoenzime CYP [CYP2C9, 2C19 și 2D6]) a determinat o creștere de 4-ori a expunerii la pirfenidonă la nefumători.

Esbriet este contraindicat la pacienții care utilizează concomitent fluvoxamină (vezi pct. 4.3). Administrarea fluvoxaminei trebuie întreruptă înainte de inițierea tratamentului cu Esbriet și evitată în timpul tratamentului cu Esbriet din cauza clearance-ului redus al pirfenidonei. Alte tratamente care includ atât inhibitori ai izoenzimei CYP1A2 cât și ai uneia sau mai multor altor izoenzime CYP implicate în metabolizarea pirfenidonei (de exemplu, CYP2C9, 2C19 și 2D6) trebuie evitate în timpul tratamentului cu pirfenidonă.

Extrapolările *in vitro* și *in vivo* indică faptul că inhibitorii puternici și selectivi ai izoenzimei CYP1A2 (de exemplu, enoxacină) au potențialul de a crește expunerea la pirfenidonă de aproximativ 2 până la 4 ori. Dacă utilizarea concomitentă a Esbriet împreună cu un inhibitor puternic și selectiv de izoenzima CYP1A2 nu poate fi evitată, doza de pirfenidonă trebuie scăzută până la 801 mg zilnic (o capsulă, de trei ori pe zi). Pacienții trebuie să fie monitorizați îndeaproape privitor la apariția de reacții adverse asociate tratamentului cu Esbriet. Întrerupeți administrarea de Esbriet dacă este necesar (vezi punctele 4.2 și 4.4).

Administrarea concomitentă a Esbriet și a 750 mg ciprofloxacina (un inhibitor moderat al izoenzimei CYP1A2) a crescut expunerea la pirfenidonă până la 81%. Dacă administrarea ciprofloxacinei la doza de 750 mg de două ori pe zi nu poate fi evitată, doza de pirfenidonă trebuie scăzută la 1602 mg pe zi (două capsule de trei ori pe zi). Esbriet trebuie utilizat cu precauție când ciprofloxacina este administrată în doza de 250 mg sau 500 mg o dată sau de două ori pe zi.

Esbriet trebuie să fie utilizat cu prudență la pacienții tratați cu alți inhibitori moderați de izoenzima CYP1A2 (de exemplu, amidaronă, propafenonă).

De asemenea, trebuie dat dovadă de atenție specială dacă se utilizează inhibitori ai izoenzimei CYP1A2 concomitent cu inhibitori puternici ai uneia sau mai multor altor izoenzime CYP implicate în metabolizarea pirfenidonei, cum este izoenzima CYP2C9 (de exemplu, amidaronă, fluconazol), 2C19 (de exemplu, cloramfenicol) și 2D6 (de exemplu, fluoxetină, paroxetină).

Fumatul și inductori ai izoenzimei CYP1A2

Un studiu de interacțiune de fază 1 a evaluat efectul fumatului (inductor al izoenzimei CYP1A2) asupra farmacocineticii pirfenidonei. Expunerea la pirfenidonă a fumătorilor a fost de 50% din cea observată la nefumători. Fumatul are potențialul de a induce producția de enzime hepatice și, astfel, de a mări clearance-ul medicamentului și de a scădea expunerea. Utilizarea concomitentă de inductori puternici ai izoenzimei CYP1A2, incluzând fumatul, trebuie evitată în timpul tratamentului cu Esbriet pe baza relației observate dintre fumat și potențialul acestuia de a induce CYP1A2. Pacienții trebuie încurajați să întrerupă utilizarea de inductori puternici ai izoenzimei CYP1A2 și să renunțe la fumat înaintea și în timpul tratamentului cu pirfenidonă.

În cazul inductorilor moderați ai izoenzimei CYP1A2 (de exemplu, omeprazol), utilizarea concomitentă poate determina teoretic scăderea concentrațiilor plasmatică ale pirfenidonei.

Administrarea concomitentă de medicamente care acționează ca inductori puternici ai izoenzimei CYP1A2, precum și ai celorlalte izoenzime CYP implicate în metabolizarea pirfenidonei (de exemplu, rifampicină) poate determina scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatică ale pirfenidonei. Aceste medicamente trebuie evitate ori de câte ori este posibil.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea Esbriet la femeile gravide.

La animale, se produce transferul placentar al pirfenidonei și/sau al metaboliților acesteia, cu potențialul de acumulare a pirfenidonei și/sau a metaboliților acesteia în lichidul amniotic.

La doze mari (≥ 1000 mg/kg și zi), șobolanii au prezentat prelungirea gestației și reducerea viabilității fetale.

Ca o măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Esbriet în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pirfenidona sau metaboliții acesteia se excretă în laptele matern la om. Datele farmacocinetice disponibile de la animale au indicat excreția în lapte a pirfenidonei și/sau a metaboliților acesteia, cu potențialul de acumulare a pirfenidonei și/sau a metaboliților acesteia în lapte (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus un risc pentru sugar.

Trebuie luată o decizie privind fie întreruperea alăptării, fie întreruperea terapiei cu Esbriet, ținând cont de beneficiile alăptării pentru copil și de beneficiile tratamentului cu Esbriet pentru mamă.

Fertilitatea

Nu s-au observat reacții adverse asupra fertilității în studiile preclinice (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Esbriet poate determina amețeli și oboseală, care ar putea avea o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, prin urmare, dacă prezintă aceste simptome, pacienții trebuie să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în cadrul experienței din studiile clinice cu Esbriet la o doză de 2403 mg/zi, în comparație cu placebo, au fost greață (32,4% față de 12,2%), erupție cutanată (26,2% față de 7,7%), diaree (18,8% față de 14,4%), fatigabilitate (18,5% față de 10,4%), dispepsie (16,1% față de 5,0%), scădere a apetitului alimentar (20,7% față de 8,0%), cefalee (10,1% față de 7,7%) și reacție de fotosensibilitate (9,3% față de 1,1%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Siguranța administrării Esbriet a fost evaluată în studii clinice la care au participat 1650 de voluntari și pacienți. Peste 170 de pacienți au fost investigați în studii clinice deschise, timp de peste cinci ani, iar unii dintre ei pentru o perioadă de până la zece ani.

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate cu o frecvență $\geq 2\%$ la 623 de pacienți la care s-a administrat Esbriet la doza recomandată de 2403 mg/zi în trei studii clinice pivot de fază 3, a căror date au fost cumulate. Reacțiile adverse în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață sunt enumerate în Tabelul 1. Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de aparate, sisteme și organe, iar în cadrul fiecărei grupe de frecvență [foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)] și sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și după frecvența MedDRA	
Infecții și infestări	
Foarte frecvente	Infecție a căilor respiratorii superioare
Frecvente	Infecție a căilor urinare
Tulburări hematologice și limfatice	
Mai puțin frecvente	Agranulocitoză ¹
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente	Angioedem ¹
Cu frecvență necunoscută	Anafilaxie ¹
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Scădere în greutate; scădere a apetitului alimentar
Mai puțin frecvente	Hiponatremie ¹
Tulburări psihice	
Foarte frecvente	Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Cefalee; amețeli;
Frecvente	Somnolență; disgeuzie; letargie
Tulburări vasculare	
Frecvente	Bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	Dispnee; tuse
Frecvente	Tuse productivă
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Dispepsie; greață; diaree; boală de reflux gastroesofagian; vărsături; constipație
Frecvente	Distensie abdominală; disconfort abdominal; dureri abdominale; dureri în etajul abdominal superior; disconfort gastric; gastrită; flatulență
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	Creștere a valorii ALT; creștere a valorii AST; creștere a valorii gama-glutamil-transferazei
Mai puțin frecvente	Creștere a valorii concentrației bilirubinemiei totale în asocierie cu creșteri ale valorilor ALT și AST ¹ ; afectare hepatică indusă de medicamente ²
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Erupție cutanată
Frecvente	Reacție de fotosensibilitate; prurit; eritem; uscăciune a pielii; erupție cutanată eritematoasă; erupție cutanată maculară; erupție cutanată pruriginoasă
Cu frecvență necunoscută	Sindromul Stevens-Johnson ¹ ; necroliză epidermică toxică ¹ ; reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) ¹

Tabelul 1 Reacții adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și după frecvența MedDRA	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	Artralgie
Frecvente	Mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Fatigabilitate
Frecvente	Astenie; durere toracică non-cardiacă
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Frecvente	Arsuri solare

1. Identificate prin supravegherea ulterioară punerii pe piață (vezi pct. 4.4)
2. Cazuri severe de afectare hepatică indusă de medicamente, inclusiv cazuri izolate de deces au fost identificate în cadrul monitorizării ulterioare punerii pe piață (vezi pct. 4.3, 4.4).

În cadrul studiilor clinice cumulate adresate FPI, analizele expunerii ajustate au confirmat că profilul de siguranță și de tolerabilitate al Esbriet la pacienții cu FPI cu boală în stadiu avansat (n=366) este în concordanță cu cel stabilit la pacienții cu FPI a căror boală nu e în stadiu avansat (n=942).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Scădere a apetitului alimentar

În timpul studiilor clinice pivot, cazurile de scădere a apetitului alimentar au fost ușor de gestionat și, în general, nu au fost asociate cu sechele semnificative. Mai puțin frecvent, cazurile de scădere a apetitului alimentar au fost asociate cu o pierdere semnificativă în greutate și au necesitat intervenție medicală.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Există o experiență clinică limitată legată de supradozaj. Doze multiple de pirfenidonă până la o doză totală de 4806 mg/zi au fost administrate sub formă de șase capsule de 267 mg de trei ori pe zi unor voluntari adulți sănătoși în cursul unei perioade de creștere a dozei de 12 zile. Reacțiile adverse au fost ușoare, trecătoare și în concordanță cu reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la pirfenidonă.

În cazul unui supradozaj suspectat, trebuie asigurată asistență medicală de susținere a funcțiilor vitale, incluzând monitorizarea parametrilor vitali și observarea atentă a statusului clinic al pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, alte imunosupresoare, codul ATC: L04AX05.

Mecanismul de acțiune al pirfenidonei nu a fost pe deplin stabilit. Cu toate acestea, datele existente sugerează că pirfenidona exercită proprietăți atât antifibrotice, cât și antiinflamatoare într-o varietate de sisteme *in vitro* și modele animale de fibroză pulmonară (fibroză indusă de bleomicină și transplant).

FPI este o boală pulmonară fibrotică și inflamatoare cronică influențată de sinteza și eliberarea citokinelor proinflamatoare, incluzând factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α) și interleukina-1-beta (IL-1 β), și s-a demonstrat că pirfenidona reduce acumularea de celule inflamatoare ca răspuns la diferiți stimuli.

Pirfenidona atenuază proliferarea fibroblastică, producția de proteine și citokine asociate fibrozei și creșterea biosintezei și acumulării matricei extracelulare ca răspuns la factorii de creștere citokinici, precum factorul de creștere și transformare beta (TGF- β) și factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF).

Eficacitate clinică

Eficacitatea clinică a Esbriet a fost investigată în patru studii multicentrice, randomizate, de fază 3, de tip dublu-orb, controlate prin placebo, la pacienți cu FPI. Trei din studiile clinice de fază 3 (PIPF-004,

PIPF-006 și PIPF-016) au fost multinaționale, iar unul (SP3) a fost realizat în Japonia.

PIPF-004 și PIPF-006 au comparat tratamentul cu Esbriet 2403 mg/zi cu placebo. Studiile au fost aproape identice ca proiect, cu câteva excepții, între care un grup cu doză intermediară (1197 mg/zi) în studiul PIPF-004. În ambele studii, tratamentul a fost administrat de trei ori pe zi timp de minim 72 de săptămâni. Criteriul final principal de evaluare în ambele studii a fost modificarea capacității vitale forțate (CVF) procentuale prognozate la săptămâna 72 față de valoarea inițială. În studiile combinate PIPF-004 și PIPF-006, populația tratată cu doza de 2403 mg/zi cuprinzând în total 692 de pacienți, la momentul inițial, procentajul median prognozat al valorilor CVF a fost de 73,9% în grupul de tratament cu Esbriet și de 72,0% în grupul cu administrare de placebo (interval: 50-123% și, respectiv 48-138%), iar la momentul inițial procentajul median prognozat al capacității de difuziune pulmonară a monoxidului de carbon (DP_{CO}) a fost de 45,1% în grupul de tratament cu Esbriet și de 45,6% în grupul cu administrare de placebo (interval: 25-81% și, respectiv 21-94%). În studiul PIPF-004, la momentul inițial 2,4% dintre pacienții din grupul de tratament cu Esbriet și 2,1% din grupul cu administrare de placebo au avut procentajul prognozat al valorilor CVF sub 50% și/sau procentajul prognozat al DP_{CO} sub 35%. În studiul PIPF-006, la momentul inițial, 1,0% dintre pacienții din grupul de tratament cu Esbriet și 1,4% din grupul cu administrarea de placebo au avut procentajul prognozat al valorilor CVF sub 50% și/sau procentajul prognozat al DP_{CO} sub 35%.

În studiul PIPF-004, scăderea CVF procentuale prognozate față de valoarea inițială în săptămâna 72 de tratament a fost semnificativ redusă la pacienții tratați cu Esbriet (N=174) în comparație cu pacienții la care s-a administrat placebo (N=174; p=0,001, analiza ANCOVA a rangurilor). De asemenea, tratamentul cu Esbriet a redus în mod semnificativ scăderea CVF procentuale prognozate față de valoarea inițială în săptămânile 24 (p=0,014), 36 (p<0,001), 48 (p<0,001) și 60 (p<0,001). În săptămâna 72, a fost observată o scădere față de valoarea inițială a CVF procentuale prognozate \geq 10% (un prag care indică riscul de mortalitate în FPI) la 20% dintre pacienții tratați cu Esbriet în comparație cu 35% dintre cei la care s-a administrat placebo (Tabelul 2).

Tabelul 2 Evaluare categorică a modificării în săptămâna 72 față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate în studiul PIPF-004		
	Pirfenidonă 2403 mg/zi (N = 174)	Placebo (N = 174)
Scădere \geq 10% sau deces sau transplant pulmonar	35 (20%)	60 (34%)
Scădere mai mică de 10%	97 (56%)	90 (52%)
Nicio scădere (modificare a CVF > 0%)	42 (24%)	24 (14%)

Deși nu au existat diferențe între pacienții tratați cu Esbriet și cei la care s-a administrat placebo în ceea ce privește modificarea în săptămâna 72 față de valoarea inițială a distanței parcurse în timpul

unui test de mers pe jos de șase minute (6MWT) măsurată prin intermediul analizei ANCOVA prespecificate a rangurilor, într-o analiză *ad-hoc*, 37% dintre pacienții tratați cu Esbriet au prezentat o scădere ≥ 50 m a distanței 6MWT în comparație cu 47% dintre pacienții la care s-a administrat placebo în PIPF-004.

În studiul PIPF-006, tratamentul cu Esbriet (N=171) nu a redus scăderea CVF procentuale prognozate în săptămâna 72 față de nivelul inițial în comparație cu placebo (N=173; $p=0,501$). Cu toate acestea, tratamentul cu Esbriet a redus scăderea CVF procentuale prognozate față de valoarea inițială în săptămânile 24 ($p<0,001$), 36 ($p=0,011$) și 48 ($p=0,005$). În săptămâna 72, a fost observată o scădere a CVF $\geq 10\%$ la 23% dintre pacienții tratați cu Esbriet și la 27% dintre cei la care s-a administrat placebo (Tabelul 3).

Tabelul 3 Evaluare categorică a modificării în săptămâna 72 față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate în studiul PIPF-006		
	Pirfenidonă 2403 mg/zi (N = 171)	Placebo (N = 173)
Scădere $\geq 10\%$ sau deces sau transplant pulmonar	39 (23%)	46 (27%)
Scădere mai mică de 10%	88 (52%)	89 (51%)
Nicio scădere (modificare a CVF $> 0\%$)	44 (26%)	38 (22%)

Scăderea distanței 6MWT în săptămâna 72 față de nivelul inițial a fost redusă semnificativ în comparație cu placebo în studiul PIPF-006 ($p<0,001$, analiza ANCOVA a rangurilor). În plus, într-o analiză *ad-hoc*, 33% din pacienții tratați cu Esbriet au prezentat o scădere ≥ 50 m a distanței 6MWT în comparație cu 47% dintre pacienții la care s-a administrat placebo în PIPF-006.

Într-o analiză comună a supraviețuirii în PIPF-004 și PIPF-006, rata mortalității în grupul cu Esbriet 2403 mg/zi a fost de 7,8% în comparație cu 9,8% în grupul cu placebo (raport de risc (RR) 0,77 [ÎI 95%, 0,47-1,28]).

PIPf-016 a comparat tratamentul cu Esbriet 2403 mg/zi față de placebo. Tratamentul a fost administrat de trei ori pe zi timp de 52 de săptămâni. Criteriul final principal de evaluare a fost modificarea în Săptămâna 52 față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate. La un total de 555 de pacienți, valorile medii inițiale ale CVF procentuale prognozate și DP_{CO} procentuale au fost de 68% (interval: 48-91%) și, respectiv, 42% (interval: 27-170%). Două procente dintre pacienți au avut valori inițiale ale CVF procentuale prognozate sub 50%, iar 21% dintre pacienți au avut valori inițiale ale DP_{CO} procentuale prognozate sub 35%.

În studiul PIPF-016, scăderea față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate în Săptămâna 52 de tratament a fost scăzută semnificativ la pacienții tratați cu Esbriet (N=278), comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (N=277, $p<0,000001$, analiza ANCOVA a rangurilor). De asemenea, tratamentul cu Esbriet a redus semnificativ scăderea față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate în Săptămânile 13 ($p<0,000001$), 26 ($p<0,000001$) și 39 ($p=0,000002$). În Săptămâna 52 a fost observată o scădere de $\geq 10\%$ față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate sau decesul la 17% dintre pacienții tratați cu Esbriet, comparativ cu 32% dintre cei la care s-a administrat placebo (Tabelul 4).

Tabelul 4 Evaluare categorică a modificării în Săptămâna 52 față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate în studiul PIPF-016		
	Pirfenidonă 2403 mg/zi (N = 278)	Placebo (N = 277)
Scădere \geq 10% sau deces	46 (17%)	88 (32%)
Scădere mai mică de 10%	169 (61%)	162 (58%)
Nicio scădere (modificare a CVF > 0%)	63 (23%)	27 (10%)

Scăderea distanței parcurse în timpul unui test de mers pe jos de șase minute (6MWT) în Săptămâna 52 față de valorile inițiale a fost semnificativ mai scăzută la pacienții tratați cu Esbriet comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo în PIPF-016 ($p=0,036$, analiza ANCOVA a rangurilor); 26% din pacienții tratați cu Esbriet au prezentat o scădere de ≥ 50 m a distanței parcurse în 6MWT, comparativ cu 36% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Într-o analiză prespecificată comună a studiilor PIPF-016, PIPF-004, și PIPF-006 în Luna 12, mortalitatea din toate cauzele a fost semnificativ mai mică în grupul cu Esbriet 2403 mg/zi (3,5%, 22 de pacienți din 623), în comparație cu placebo (6,7%, 42 de pacienți din 624), rezultând o reducere de 48% a riscului de mortalitate din toate cauzele în primele 12 luni (RR 0,52 [II 95%, 0,31-0,87], $p=0,0107$, testul log-rank).

Studiul (SP3) efectuat la pacienți niponi a comparat pirfenidona 1800 mg/zi (comparabilă cu 2403 mg/zi la populațiile din SUA și Europa în studiul PIPF-004/006 în regim de normalizare a greutateii) cu placebo (N=110, respectiv, N=109). Tratamentul cu pirfenidonă a redus semnificativ scăderea medie a capacității vitale (CV) în săptămâna 52 (criteriul final principal de evaluare) în comparație cu placebo ($-0,09 \pm 0,02$ l față de $-0,16 \pm 0,02$ l, respectiv, $p=0,042$).

Pacienți cu FPI cu afectare avansată a funcției pulmonare

În cadrul analizelor cumulate post-hoc din studiile PIPF-004, PIPF-006 și PIPF-016, la populația cu FPI în stadiu avansat ($n = 170$), cu CVF < 50% la momentul inițial și/sau DPco < 35% la momentul inițial, scăderea anuală a CVF la pacienții cărora li se administrează Esbriet ($n = 90$) comparativ cu pacienții cărora li se administrează placebo ($n = 80$) a fost de -150,9 ml și, respectiv, -277,6 ml.

În MA29957, un studiu clinic de susținere, de fază IIb, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 52 de săptămâni, la pacienți cu FPI cu afectare avansată a funcției pulmonare (DPco < 40% din cea prognozată) și cu risc crescut de hipertensiune pulmonară de grad 3, 89 de pacienți tratați cu Esbriet în monoterapie au prezentat o scădere similară a CVF ca și pacienții tratați cu Esbriet în analiza post-hoc a studiilor grupate de fază 3, PIPF-004, PIPF-006 și PIPF-016.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Esbriet la toate subgrupurile de copii și adolescenți în FPI (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Administrarea capsulelor de Esbriet împreună cu alimente determină o reducere considerabilă a C_{max} (cu 50%) și un efect mai scăzut asupra ASC, în comparație cu administrarea în condiții de repaus alimentar. În urma administrării orale a unei singure doze de 801 mg la voluntari adulți sănătoși vârstnici (50-66 ani) postprandial, rata de absorbție a pirfenidonei a fost încetinită, în timp ce ASC postprandial a fost de aproximativ 80-85% din ASC observată în condiții de repaus alimentar. Bioechivalența a fost demonstrată în condiții de repaus alimentar, prin comparația comprimatului de

801 mg cu 3 capsule a câte 267 mg. În condiții postprandiale, comprimatul de 801 mg a îndeplinit criteriile de bioechivalență pe baza valorilor ASC, comparativ cu capsulele, în timp ce intervalele de încredere de 90% pentru C_{max} (108,26% - 125,60%) au depășit ușor limita superioară standard de bioechivalență (ÎI 90%: 80,00% - 125,00%). Efectul alimentelor asupra valorilor ASC a pirfenidonei administrate oral a fost același în ceea ce privește comprimatele și capsulele. În comparație cu starea postprandială, administrarea oricăreia dintre cele două forme farmaceutice împreună cu alimente a scăzut C_{max} a pirfenidonei; C_{max} în cazul comprimatelor de Esbriet a avut o scădere mai mică (cu 40%) decât în cazul capsulelor (cu 50%). O incidență redusă a reacțiilor adverse (greață și amețeli) a fost observată la subiecții care au utilizat medicamentul împreună cu alimente, comparativ cu grupul la care s-a administrat în condiții de repaus alimentar. Prin urmare, se recomandă ca Esbriet să se administreze împreună cu alimente pentru a reduce incidența reacțiilor adverse cum sunt greața și amețelile.

Biodisponibilitatea absolută a pirfenidonei nu a fost stabilită la om.

Distribuție

Pirfenidona se leagă de proteinele plasmatică la om, în principal de albumina serică. Nivelul mediu total de legare a variat între 50% și 58% la concentrațiile observate în cadrul studiilor clinice (1-100 μg/ml). Volumul mediu aparent de distribuție în urma administrării orale la starea de echilibru este de aproximativ 70 l, indicând că distribuția pirfenidonei în țesuturi este modestă.

Metabolizare

Aproximativ 70-80% din pirfenidonă se metabolizează prin izoenzima CYP1A2, cu contribuții minore ale altor izoenzime CYP, inclusiv CYP2C9, 2C19, 2D6 și 2E1. Datele din studiile *in vitro* indică o activitate relevantă din punct de vedere farmacologic a metabolitului principal (5-carboxi-pirfenidona), la concentrații mai mari decât concentrațiile plasmatică maxime la pacienții cu FPI. Acest lucru poate deveni relevant din punct de vedere clinic la pacienții cu insuficiență renală moderată, atunci când expunerea plasmatică la 5-carboxi-pirfenidona este crescută.

Eliminare

Clearance-ul oral al pirfenidonei pare să fie modest saturabil. Într-un studiu cu doze multiple și doză variabilă la adulți vârstnici sănătoși, cu doze administrate variind între 267 mg și 1335 mg de trei ori pe zi, clearance-ul mediu a scăzut cu aproximativ 25% la doze mai mari de 801 mg de trei ori pe zi. În urma administrării în doză unică a pirfenidonei la adulți vârstnici sănătoși, timpul mediu aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de aproximativ 2,4 ore. Aproximativ 80% dintr-o doză de pirfenidonă administrată pe cale orală se elimină prin urină în decurs de 24 de ore de la dozare. Cea mai mare parte a pirfenidonei se excretă sub forma metabolitului 5-carboxi-pirfenidonă (> 95% din substanța recuperată), mai puțin de 1% din pirfenidonă excretându-se fără modificări în urină.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica pirfenidonei și a metabolitului 5-carboxi-pirfenidonă a fost comparată la subiecți cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) și la subiecți cu funcție hepatică normală. Rezultatele au indicat că a existat o creștere medie de 60% a expunerii la pirfenidonă în urma unei doze unice de 801 mg pirfenidonă (3 x capsule de 267 mg) la pacienți cu insuficiență hepatică moderată. Pirfenidona trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată și pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a se depista eventuale semne de toxicitate, mai ales dacă aceștia utilizează concomitent un inhibitor cunoscut al izoenzimei CYP1A2 (vezi pct. 4.2 și 4.4). Esbriet este contraindicat în insuficiența hepatică severă și boala hepatică în stadiu terminal (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Insuficiență renală

Nu s-au observat diferențe clinic relevante în farmacocinetica pirfenidonei la subiecții cu insuficiență renală ușoară până la severă în comparație cu subiecții cu funcție renală normală. Substanța de bază este metabolizată preponderent în 5-carboxi-pirfenidonă. Media (Deviația standard - DS) $ASC_{0-\infty}$ a 5-carboxi-pirfenidonă a fost semnificativ mai crescută în grupurile de pacienți cu insuficiență renală moderată ($p = 0,009$) și severă ($p < 0,0001$) decât în grupurile cu funcția renală normală; 100 (26,3) mg•h/l și 168 (67,4) mg•h/l, comparativ cu 28,7 (4,99) mg•h/l, respectiv.

Grup de pacienți cu insuficiență renală	Date statistice	$ASC_{0-\infty}$ (mg•hr/l)	
		Pirfenidonă	5-carboxi-pirfenidonă
Normal n = 6	Media (DS)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Valoarea mediană (25 th -75 th)	42,0 (33,1-55,6)	30,8 (24,1-32,1)
Ușor n = 6	Media (DS)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Valoarea mediană (25 th -75 th)	51,6 (43,7-80,3)	43,0 (38,8-56,8)
Moderat n = 6	Media (DS)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Valoarea mediană (25 th -75 th)	66,7 (47,7-76,7)	96,3 (75,2-123)
Sever n = 6	Media (DS)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Valoarea mediană (25 th -75 th)	49,4 (40,7-55,8)	150 (123-248)

$ASC_{0-\infty}$ = aria de sub curba concentrației în funcție de timp de la 0 la infinit.

^a valoarea-p versus normal = 1,00 (comparație pair-wise utilizând metoda Bonferroni)

^b valoarea-p versus normal = 0.009 (comparație pair-wise utilizând metoda Bonferroni)

^c valoarea-p versus normal < 0.0001 (comparație pair-wise utilizând metoda Bonferroni)

Expunerea la 5- carboxi-pirfenidonă crește de 3,5 ori sau mai mult la pacienții cu insuficiență renală moderată. Activitatea clinică relevantă farmacodinamic a metabolitului la pacienții cu insuficiență renală moderată nu poate fi exclusă. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară tratați cu pirfenidonă. Pirfenidona trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență renală moderată. Utilizarea pirfenidonei este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} < 30$ ml/minut) sau cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Analizele farmacocinetice populaționale din 4 studii la subiecți sănătoși sau subiecți cu insuficiență renală și dintr-un studiu la pacienți cu FPI nu au indicat niciun efect clinic relevant al vârstei, sexului sau mărimii corporale asupra farmacocineticii pirfenidonei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul cancerigen.

În studiile de toxicitate după doze repetate, au fost observate creșteri ale greutateii ficatului la șoareci, șobolani și câini; acest efect a fost adesea însoțit de hipertrofie centrolobulară hepatică. A fost observată reversibilitatea după încetarea tratamentului. O incidență crescută a tumorilor hepatice a fost observată în studiile de carcinogenitate realizate la șobolani și șoareci. Aceste rezultate hepatice corespund unei induceri a enzimelor microzomale hepatice, un efect care nu a fost observat la pacienții tratați cu Esbriet. Aceste rezultate nu sunt considerate relevante pentru om.

O creștere semnificativă statistic a tumorilor uterine a fost observată la femelele de șobolan cărora li s-a administrat o doză de 1500 mg/kg și zi, de 37 de ori doza umană de 2403 mg/zi. Rezultatele unor studii mecaniciste indică faptul că apariția tumorilor uterine este probabil asociată cu un dezechilibru cronic al hormonilor sexuali mediat de dopamină ce implică un mecanism endocrin specific speciei la șobolan care nu este prezent la om.

Studiile de toxicologie reproductivă nu au demonstrat reacții adverse asupra fertilității masculine și feminine sau asupra dezvoltării post-natale a puilor la șobolani și nu au existat dovezi de teratogenitate la șobolani (1000 mg/kg și zi) sau iepuri (300 mg/kg și zi). La animale, se produce transferul placentar al pirfenidonei și/sau al metaboliților acesteia, cu potențialul de acumulare a pirfenidonei și/sau a metaboliților acesteia în lichidul amniotic. La doze mari (≥ 450 mg/kg și zi), șobolani au prezentat prelungirea estrului și o incidență crescută de cicluri neregulate. La doze mari (≥ 1000 mg/kg și zi), șobolani au prezentat prelungirea gestației și reducerea viabilității fetale. Studiile la femelele de șobolan aflate în perioada de lactație indică faptul că pirfenidona și/sau metaboliții acesteia se excretă în lapte, cu potențialul de acumulare a pirfenidonei și/sau a metaboliților acesteia în lapte.

Pirfenidona nu a prezentat semne de activitate mutagenă sau genotoxică într-o serie de teste standard și nu a fost mutagenă la testarea prin expunere la raze UV. La testarea prin expunere la raze UV, pirfenidona a înregistrat un rezultat pozitiv într-o analiză fotoclastogenă pe celule pulmonare de la hamsteri chinezești.

S-au observat fototoxicitate și iritație la porcușorii de Guineea în urma administrării orale a pirfenidonei și cu expunere la radiații UVA/UVB. Severitatea leziunilor fototoxice a fost redusă la minimum prin aplicarea unei creme de protecție solară.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Povidonă
Stearat de magneziu

Capsula

Dioxid de titan (E171)
Gelatină

Cerneluri de inscripționare

Cerneluri maro S-1-16530 sau 03A2 care conțin:
Shellac
Oxid negru de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)
Propilenglicol
Hidroxid de amoniu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani pentru blistere.

3 ani pentru flacoane.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Mărimi de ambalaj

Ambalaj pentru faza de inițiere a tratamentului cu durata de 2 săptămâni

7 x blistere folie termosudată din aluminiu și PVC/PE/PCTFE, fiecare conținând 3 capsule (pentru dozarea din Săptămâna 1), ambalate împreună cu 7 x blistere folie termosudată din aluminiu și PVC/PE/PCTFE, fiecare conținând 6 capsule (pentru dozarea din Săptămâna 2). Fiecare ambalaj conține, în total, 63 de capsule.

Ambalaj pentru tratament de întreținere de 4 săptămâni

14 x blistere folie termosudată din aluminiu și PVC/PE/PCTFE, care conțin fiecare 18 capsule (cantitatea pentru 2 zile). Sunt 14 x 18 capsule în blistere folie termosudată din aluminiu perforate și PVC/PE/PCTFE, în total 252 de capsule per ambalaj.

Flacon de 250 ml din HDPE de culoare albă cu dispozitiv de închidere securizat pentru copii, care conține 270 de capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/667/001

EU/1/11/667/002

EU/1/11/667/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 februarie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 08 Septembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esbriet 267 mg comprimate filmate
Esbriet 534 mg comprimate filmate
Esbriet 801 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține pirfenidonă 267 mg.
Fiecare comprimat filmat conține pirfenidonă 534 mg.
Fiecare comprimat filmat conține pirfenidonă 801 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Esbriet 267 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare galbenă, având aproximativ 1,3 x 0,6 cm, inscripționate cu „PFD“.
Esbriet 534 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare portocalie, având aproximativ 1,6 x 0,8 cm, inscripționate cu „PFD“.
Esbriet 801 mg comprimate filmate sunt comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare maro, având aproximativ 2 x 0,9 cm, inscripționate cu „PFD“.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Esbriet este indicat la adulți pentru tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice (FPI).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Esbriet trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticul și tratamentul FPI.

Doze

Adulți

La inițierea tratamentului, doza trebuie crescută treptat până la doza zilnică recomandată de 2403 mg/zi în decursul unei perioade de 14 zile, după cum urmează:

- Zilele 1-7: o doză de 267 mg administrată de trei ori pe zi (801 mg/zi)
- Zilele 8-14: o doză de 534 mg administrată de trei ori pe zi (1602 mg/zi)
- Începând cu ziua 15: o doză de 801 mg administrată de trei ori pe zi (2403 mg/zi)

Doza zilnică recomandată de Esbriet pentru tratamentul de întreținere este de 801 mg de trei ori pe zi împreună cu alimente, în total 2403 mg/zi.

Nu se recomandă doze de întreținere mai mari de 2403 mg/zi pentru niciun pacient (vezi pct. 4.9).

La pacienții care nu utilizează tratamentul cu Esbriet timp de 14 zile consecutive sau mai mult, acesta trebuie reinițiat utilizând schema inițială de creștere treptată a dozei de 2 săptămâni până la atingerea dozei zilnice recomandate.

Pentru o întrerupere a tratamentului mai mică de 14 zile consecutive, administrarea poate fi reluată la doza zilnică recomandată anterioară fără o creștere treptată.

Ajustări ale dozei și alte considerații privind siguranța în utilizare

Reacții gastro-intestinale: Pacienților care prezintă intoleranță la tratament ca urmare a reacțiilor adverse gastro-intestinale trebuie să li se reamintească să utilizeze medicamentul împreună cu alimente. Dacă simptomele persistă, doza de pifafenidonă poate fi redusă la 267 mg-534 mg de două sau trei ori pe zi împreună cu alimente, cu reluarea creșterii dozei până la doza zilnică recomandată în funcție de tolerabilitate. Dacă simptomele continuă, pacienții pot fi instruiți să întrerupă tratamentul timp de una până la două săptămâni pentru a permite dispariția simptomelor.

Reacție de fotosensibilitate sau erupție cutanată: Pacienților care prezintă o reacție de fotosensibilitate sau erupție cutanată ușoară până la moderată trebuie să li se reamintească să utilizeze o cremă de protecție solară în fiecare zi și să evite expunerea la soare (vezi pct. 4.4). Doza de pifafenidonă poate fi redusă la 801 mg în fiecare zi (267 mg de trei ori pe zi). Dacă erupția cutanată persistă peste 7 zile, tratamentul cu Esbriet trebuie întrerupt timp de 15 zile, cu reluarea creșterii dozei până la doza zilnică recomandată în același mod ca în perioada de creștere a dozei.

Pacienții care prezintă o reacție de fotosensibilitate sau erupție cutanată severă trebuie instruiți să întrerupă administrarea și să se adreseze medicului (vezi pct. 4.4). După dispariția erupției cutanate, Esbriet poate fi reintrodus, iar doza poate fi crescută din nou până la doza zilnică recomandată, în funcție de decizia medicului.

Funcția hepatică: În cazul unei creșteri semnificative a valorilor alanin- și/sau aspartat-aminotransferazelor (ALT/AST) cu sau fără o creștere a valorilor bilirubinei, doza de pifafenidonă trebuie ajustată sau tratamentul trebuie întrerupt în conformitate cu recomandările menționate la pct. 4.4.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (respectiv, clasele Child-Pugh A și B). Cu toate acestea, întrucât concentrațiile plasmatiche ale pifafenidonei pot fi mai mari la unele persoane cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, trebuie manifestată prudență în cazul tratamentului cu Esbriet la această populație. Tratamentul cu Esbriet nu trebuie administrat pacienților cu insuficiență hepatică severă sau cu boală hepatică în stadiu terminal (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Esbriet trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală moderată (Cl_{Cr} 30-50 ml/minut). Tratamentul cu Esbriet nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă (Cl_{Cr} < 30 ml/minut) sau cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Copii și adolescenți

Esbriet nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți pentru indicația FPI.

Mod de administrare

Esbriet este utilizat pentru administrare orală. Comprimatele se vor înghiți întregi, cu apă și se va administra împreună cu alimente pentru a reduce posibilitatea apariției unor reacții cum sunt greața și amețelile (vezi pct. 4.8 și 5.2).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de angioedem la administrarea de pifafenidonă (vezi pct. 4.4).
- Utilizarea concomitentă cu fluvoxamină (vezi pct. 4.5).
- Insuficiență hepatică severă sau boală hepatică în stadiu terminal (vezi pct. 4.2 și 4.4).
- Insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} < 30$ ml/minut) sau boală renală în stadiu terminal care necesită dializă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Funcția hepatică

La pacienții tratați cu Esbriet s-a raportat frecvent creșteri ale valorilor transaminazelor. Trebuie efectuate teste ale funcției hepatice (ALT, AST și bilirubină) înainte de inițierea tratamentului cu Esbriet și ulterior la intervale lunare în primele 6 luni, iar apoi la fiecare 3 luni (vezi pct. 4.8).

Dacă un pacient prezintă o creștere a valorilor aminotransferazelor > 3 și < 5 x LSVN fără creșterea valorilor bilirubinei și fără creșterea valorilor bilirubinei și fără semne clinice și simptome afectării hepatice după inițierea tratamentului cu Esbriet, alte cauze trebuie excluse, iar pacientul trebuie monitorizat îndeaproape. Trebuie luată în considerare întreruperea administrării altor medicamente asociate cu hepatotoxicitatea. Dacă acest lucru este indicat din punct de vedere clinic, doza de Esbriet trebuie redusă sau administrarea întreruptă. După ce rezultatele analizelor funcției hepatice reintră în limitele normale, se poate relua creșterea dozei de Esbriet până la doza zilnică recomandată, dacă este tolerată.

Afectare hepatică indusă de medicamente

Mai puțin frecvent, creșteri ale valorilor ALT și AST au fost asociate cu creșteri concomitente ale valorilor bilirubinemiei. Cazuri severe de afectare hepatică indusă de medicamente, inclusiv cazuri izolate de decese au fost raportate după punerea pe piață (vezi pct. 4.8).

În plus, testarea funcției hepatice trebuie măsurată și evaluată clinic cu promptitudine la pacienții care raportează simptome ce pot indica leziune hepatică, inclusiv oboseală, anorexie, disconfort abdominal în flancul superior drept, urină hipercromă sau icter.

Dacă un pacient prezintă o creștere a valorilor aminotransferazelor > 3 și < 5 x LSVN, însoțită de hiperbilirubinemie sau a semnelor clinice sau simptomelor afectării hepatice, tratamentul cu Esbriet trebuie întrerupt, iar pacientului nu trebuie să i se readministreze medicamentul.

Dacă un pacient prezintă o creștere a valorilor aminotransferazelor ≥ 5 x LSVN, tratamentul cu Esbriet trebuie întrerupt permanent, iar pacientului nu trebuie să i se readministreze medicamentul.

Insuficiență hepatică

La subiecții cu insuficiență hepatică moderată (respectiv, clasa Child-Pugh B), expunerea la pifafenidonă a fost mai mare cu 60%. Esbriet trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică preexistentă ușoară până la moderată (respectiv, clasele Child-Pugh A și B) având în vedere potențialul de expunere crescută la pifafenidonă. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a se depista eventuale semne de toxicitate, mai ales dacă aceștia utilizează concomitent un inhibitor cunoscut al izoenzimei CYP1A2 (vezi pct. 4.5 și 5.2). Esbriet nu a fost studiat la persoane cu insuficiență hepatică severă, iar Esbriet nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Reacție de fotosensibilitate și erupție cutanată

Expunerea la lumina directă a soarelui (inclusiv la lămpi solare) trebuie evitată sau redusă la minimum în timpul tratamentului cu Esbriet. Pacienții trebuie instruiți să utilizeze zilnic o cremă de protecție solară, să poarte îmbrăcăminte care să îi protejeze împotriva expunerii la soare și să evite orice medicamente cunoscute că determină fotosensibilitate. Pacienții trebuie instruiți să raporteze medicului simptomele asociate reacției de fotosensibilitate sau erupțiile cutanate. Reacțiile de fotosensibilitate severe sunt mai puțin frecvente. Poate fi necesară ajustarea dozei sau întreruperea temporară a tratamentului în cazurile ușoare până la severe de reacție de fotosensibilitate sau erupție cutanată (vezi pct. 4.2).

Reacții cutanate severe

Ulterior punerii pe piață, în asociere cu tratamentul cu Esbriet, au fost raportate sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care poate pune viața în pericol și poate fi letală. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, tratamentul cu Esbriet trebuie întrerupt imediat. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ, NET sau sindrom DRESS în cursul utilizării Esbriet, tratamentul cu Esbriet nu trebuie reluat și trebuie oprit permanent.

Angioedem/Anafilaxie

În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate cazuri de angioedem (unele grave) asociate cu utilizarea de Esbriet, cum sunt umflarea feței, buzelor și/sau limbii, care pot fi asociate cu dificultăți de respirație sau respirație șuierătoare. De asemenea, au fost raportate reacții anafilactice. De aceea, pacienții care prezintă semne sau simptome de angioedem sau reacții alergice severe în urma administrării de Esbriet trebuie să întrerupă imediat tratamentul. Pacienții cu angioedem sau reacții alergice severe trebuie tratați în conformitate cu ghidurile specifice. Esbriet nu trebuie utilizat la pacienții cu antecedente de angioedem sau hipersensibilitate cauzate de Esbriet (vezi pct. 4.3).

Amețeli

Au fost raportate amețeli la pacienții tratați cu Esbriet. Prin urmare, pacienții trebuie să știe cum reacționează la acest medicament înainte de a se angaja în activități care necesită vigilență mintală sau coordonare (vezi pct. 4.7). În studiile clinice, cei mai mulți pacienți care au prezentat amețeli au manifestat un singur eveniment, majoritatea reacțiilor dispărând, cu o durată medie de 22 de zile. Dacă amețelile nu se ameliorează sau dacă se agravează, poate fi justificată ajustarea dozei sau chiar întreruperea tratamentului cu Esbriet.

Fatigabilitate

A fost raportată fatigabilitate la pacienții tratați cu Esbriet. Prin urmare, pacienții trebuie să știe cum reacționează la acest medicament înainte de a se angaja în activități care necesită vigilență mintală sau coordonare (vezi pct. 4.7).

Pierdere în greutate

S-a raportat pierdere în greutate la pacienții tratați cu Esbriet (vezi pct. 4.8). Medicii trebuie să monitorizeze greutatea pacientului și, după caz, să încurajeze un consum caloric crescut, dacă pierderea în greutate este considerată clinic semnificativă.

Hiponatremia

La pacienții tratați cu Esbriet a fost raportată hiponatremie (vezi pct. 4.8). Întrucât simptomele hiponatremiei pot fi subtile și mascate de prezența unor comorbidități, este recomandată monitorizarea regulată a parametrilor de laborator relevanți, în special în prezența semnelor și simptomelor evidente, cum sunt greața, durerea de cap sau amețeala.

Sodiu

Esbriet conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Aproximativ 70-80% din pirfenidonă se metabolizează prin izoenzima CYP1A2, cu contribuții minore de la alte izoenzime CYP, inclusiv CYP2C9, 2C19, 2D6 și 2E1.

Consumul de suc de grepfrut este asociat cu inhibarea izoenzimei CYP1A2 și trebuie evitat în timpul tratamentului cu pirfenidonă.

Fluvoxamina și inhibitori ai izoenzimei CYP1A2

Într-un studiu de fază 1, administrarea concomitentă de Esbriet și fluvoxamină (un inhibitor puternic al izoenzimei CYP1A2 cu efecte inhibitoare asupra altor izoenzime CYP [CYP2C9, 2C19 și 2D6]) a determinat o creștere de 4-ori a expunerii la pirfenidonă la nefumători.

Esbriet este contraindicat la pacienții care utilizează concomitent fluvoxamină (vezi pct. 4.3).

Administrarea fluvoxaminei trebuie întreruptă înainte de inițierea tratamentului cu Esbriet și evitată în timpul tratamentului cu Esbriet din cauza clearance-ului redus al pirfenidonei. Alte tratamente care includ atât inhibitori ai izoenzimei CYP1A2 cât și ai uneia sau mai multor altor izoenzime CYP implicate în metabolizarea pirfenidonei (de exemplu, CYP2C9, 2C19 și 2D6) trebuie evitate în timpul tratamentului cu pirfenidonă.

Extrapolările *in vitro* și *in vivo* indică faptul că inhibitorii puternici și selectivi ai izoenzimei CYP1A2 (de exemplu, enoxacină) au potențialul de a crește expunerea la pirfenidonă de aproximativ 2 până la 4 ori. Dacă utilizarea concomitentă a Esbriet împreună cu un inhibitor puternic și selectiv de izoenzima CYP1A2 nu poate fi evitată, doza de pirfenidonă trebuie scăzută până la 801 mg zilnic (267 mg, de trei ori pe zi). Pacienții trebuie să fie monitorizați îndeaproape privitor la apariția de reacții adverse asociate tratamentului cu Esbriet. Întrerupeți administrarea de Esbriet dacă este necesar (vezi punctele 4.2 și 4.4).

Administrarea concomitentă a Esbriet și a 750 mg ciprofloxacina (un inhibitor moderat al izoenzimei CYP1A2) a crescut expunerea la pirfenidonă până la 81%. Dacă administrarea ciprofloxacinei la doza de 750 mg de două ori pe zi nu poate fi evitată, doza de pirfenidonă trebuie scăzută la 1602 mg pe zi (534 mg, de trei ori pe zi). Esbriet trebuie utilizat cu precauție când ciprofloxacina este administrată în doza de 250 mg sau 500 mg o dată sau de două ori pe zi.

Esbriet trebuie să fie utilizat cu prudență la pacienții tratați cu alți inhibitori moderați de izoenzima CYP1A2 (de exemplu, amidaronă, propafenonă).

De asemenea, trebuie dat dovadă de atenție specială dacă se utilizează inhibitori ai izoenzimei CYP1A2 concomitent cu inhibitori puternici ai uneia sau mai multor altor izoenzime CYP implicate în metabolizarea pirfenidonei, cum este izoenzima CYP2C9 (de exemplu, amidaronă, fluconazol), 2C19 (de exemplu, cloramfenicol) și 2D6 (de exemplu, fluoxetină, paroxetină).

Fumatul și inductori ai izoenzimei CYP1A2

Un studiu de interacțiune de fază 1 a evaluat efectul fumatului (inductor al izoenzimei CYP1A2) asupra farmacocineticii pirfenidonei. Expunerea la pirfenidonă a fumătorilor a fost de 50% din cea observată la nefumători. Fumatul are potențialul de a induce producția de enzime hepatice și, astfel, de a mări clearance-ul medicamentului și de a scădea expunerea. Utilizarea concomitentă de inductori puternici ai izoenzimei CYP1A2, incluzând fumatul, trebuie evitată în timpul tratamentului cu Esbriet pe baza relației observate dintre fumat și potențialul acestuia de a induce CYP1A2. Pacienții trebuie încurajați să întrerupă utilizarea de inductori puternici ai izoenzimei CYP1A2 și să renunțe la fumat înaintea și în timpul tratamentului cu pirfenidonă.

În cazul inductorilor moderați ai izoenzimei CYP1A2 (de exemplu, omeprazol), utilizarea concomitentă poate determina teoretic scăderea concentrațiilor plasmaticice ale pirfenidonei.

Administrarea concomitentă de medicamente care acționează ca inductori puternici ai izoenzimei CYP1A2, precum și ai celorlalte izoenzime CYP implicate în metabolizarea pirfenidonei (de exemplu, rifampicină) poate determina scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmaticice ale pirfenidonei. Aceste medicamente trebuie evitate ori de câte ori este posibil.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea Esbriet la femeile gravide.

La animale, se produce transferul placentar al pirfenidonei și/sau al metaboliților acesteia, cu potențialul de acumulare a pirfenidonei și/sau a metaboliților acesteia în lichidul amniotic.

La doze mari (≥ 1000 mg/kg și zi), șobolanii au prezentat prelungirea gestației și reducerea viabilității fetale.

Ca o măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Esbriet în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pirfenidona sau metaboliții acesteia se excretă în laptele matern la om. Datele farmacocinetice disponibile de la animale au indicat excreția în lapte a pirfenidonei și/sau a metaboliților acesteia, cu potențialul de acumulare a pirfenidonei și/sau a metaboliților acesteia în lapte (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus un risc pentru sugar.

Trebuie luată o decizie privind fie întreruperea alăptării, fie întreruperea terapiei cu Esbriet, ținând cont de beneficiile alăptării pentru copil și de beneficiile tratamentului cu Esbriet pentru mamă.

Fertilitatea

Nu s-au observat reacții adverse asupra fertilității în studiile preclinice (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Esbriet poate determina amețeli și oboseală, care ar putea avea o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, prin urmare, dacă prezintă aceste simptome, pacienții trebuie să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în cadrul experienței din studiile clinice cu Esbriet la o doză de 2403 mg/zi, în comparație cu placebo, au fost greață (32,4% față de 12,2%), erupție cutanată (26,2% față de 7,7%), diaree (18,8% față de 14,4%), fatigabilitate (18,5% față de 10,4%), dispepsie (16,1% față de 5,0%), scădere a apetitului alimentar (20,7% față de 8,0%), cefalee (10,1% față de 7,7%) și reacție de fotosensibilitate (9,3% față de 1,1%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Siguranța administrării Esbriet a fost evaluată în studii clinice la care au participat 1650 de voluntari și pacienți. Peste 170 de pacienți au fost investigați în studii clinice deschise, timp de peste cinci ani, iar unii dintre ei pentru o perioadă de până la zece ani.

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate cu o frecvență $\geq 2\%$ la 623 de pacienți la care s-a administrat Esbriet la doza recomandată de 2403 mg/zi în trei studii clinice pivot de fază 3, a căror date au fost cumulate. Reacțiile adverse în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață sunt

enumerare în Tabelul 1. Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de aparate, sisteme și organe, iar în cadrul fiecărei grupe de frecvență [foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)] și sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și după frecvența MedDRA	
Infecții și infestări	
Foarte frecvente	Infecție a căilor respiratorii superioare
Frecvente	Infecție a căilor urinare
Tulburări hematologice și limfatice	
Mai puțin frecvente	Agranulocitoză ¹
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente	Angioedem ¹
Cu frecvență necunoscută	Anafilaxie ¹
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Scădere în greutate; scădere a apetitului alimentar
Mai puțin frecvente	Hiponatremie ¹
Tulburări psihice	
Foarte frecvente	Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Cefalee; amețeli
Frecvente	Somnolență; disgeuzie; letargie
Tulburări vasculare	
Frecvente	Bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	Dispnee; tuse
Frecvente	Tuse productivă
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Dispepsie; greață; diaree; boală de reflux gastroesofagian; vărsături; constipație
Frecvente	Distensie abdominală; disconfort abdominal; dureri abdominale; dureri în etajul abdominal superior; disconfort gastric; gastrită; flatulență
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	Creștere a valorii ALT; creștere a valorii AST; creștere a valorii gama-glutamil-transferazei
Mai puțin frecvente	Creștere a valorii concentrației bilirubinemiei totale în asociere cu creșteri ale valorilor ALT și AST ¹ ; afectare hepatică indusă de medicamente ²
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Erupecție cutanată
Frecvente	Reacție de fotosensibilitate; prurit; eritem; uscăciune a pielii; erupție cutanată eritematoasă; erupție cutanată maculară; erupție cutanată pruriginoasă
Cu frecvență necunoscută	Sindromul Stevens-Johnson ¹ ; necroliză epidermică toxică ¹ ; reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) ¹
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	Artralgie
Frecvente	Mialgie

Tabelul 1 Reacții adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și după frecvența MedDRA	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Fatigabilitate
Frecvente	Astenie; durere toracică non-cardiacă
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Frecvente	Arsuri solare

1. Identificate prin supravegherea ulterioară punerii pe piață (vezi pct. 4.4)
2. Cazuri severe de afectare hepatică indusă de medicamente, inclusiv cazuri izolate de deces au fost identificate în cadrul monitorizării ulterioare punerii pe piață (vezi pct. 4.3, 4.4).

În cadrul studiilor clinice cumulate adresate FPI, analizele expunerii ajustate au confirmat că profilul de siguranță și de tolerabilitate al Esbriet la pacienții cu FPI cu boală în stadiu avansat (n=366) este în concordanță cu cel stabilit la pacienții cu FPI a căror boală nu e în stadiu avansat (n=942).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Scădere a apetitului alimentar

În timpul studiilor clinice pivot, cazurile de scădere a apetitului alimentar au fost ușor de gestionat și, în general, nu au fost asociate cu sechele semnificative. Mai puțin frecvent, cazurile de scădere a apetitului alimentar au fost asociate cu o pierdere semnificativă în greutate și au necesitat intervenție medicală.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Există o experiență clinică limitată legată de supradozaj. Doze multiple de pirfenidonă până la o doză totală de 4806 mg/zi au fost administrate sub formă de șase capsule de 267 mg de trei ori pe zi unor voluntari adulți sănătoși în cursul unei perioade de creștere a dozei de 12 zile. Reacțiile adverse au fost ușoare, trecătoare și în concordanță cu reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la pirfenidonă.

În cazul unui supradozaj suspectat, trebuie asigurată asistență medicală de susținere a funcțiilor vitale, incluzând monitorizarea parametrilor vitali și observarea atentă a statusului clinic al pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, alte imunosupresoare, codul ATC: L04AX05.

Mecanismul de acțiune al pirfenidonei nu a fost pe deplin stabilit. Cu toate acestea, datele existente sugerează că pirfenidona exercită proprietăți atât antifibrotice, cât și antiinflamatoare într-o varietate de sisteme *in vitro* și modele animale de fibroză pulmonară (fibroză indusă de bleomicină și transplant).

FPI este o boală pulmonară fibrotică și inflamatoare cronică influențată de sinteza și eliberarea citokinelor proinflamatoare, incluzând factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α) și interleukina-1–beta (IL-1 β), și s-a demonstrat că pirfenidona reduce acumularea de celule inflamatoare ca răspuns la diferiți stimuli.

Pirfenidona atenuază proliferarea fibroblastică, producția de proteine și citokine asociate fibrozei și creșterea biosintezei și acumulării matricei extracelulare ca răspuns la factorii de creștere citokinici, precum factorul de creștere și transformare beta (TGF- β) și factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF).

Eficacitate clinică

Eficacitatea clinică a Esbriet a fost investigată în patru studii multicentrice, randomizate, de fază 3, de tip dublu-orb, controlate prin placebo, la pacienți cu FPI. Trei din studiile clinice de fază 3 (PIPF-004, PIPF-006 și PIPF-016) au fost multinaționale, iar unul (SP3) a fost realizat în Japonia.

PIPF-004 și PIPF-006 au comparat tratamentul cu Esbriet 2403 mg/zi cu placebo. Studiile au fost aproape identice ca proiect, cu câteva excepții, între care un grup cu doză intermediară (1197 mg/zi) în studiul PIPF-004. În ambele studii, tratamentul a fost administrat de trei ori pe zi timp de minim 72 de săptămâni. Criteriul final principal de evaluare în ambele studii a fost modificarea capacității vitale forțate (CVF) procentuale prognozate la săptămâna 72 față de valoarea inițială. În studiile combinate PIPF-004 și PIPF-006, populația tratată cu doza de 2403 mg/zi cuprinzând în total 692 de pacienți, la momentul inițial, procentajul median prognozat al valorilor CVF a fost de 73,9% în grupul de tratament cu Esbriet și de 72,0% în grupul cu administrare de placebo (interval: 50-123% și, respectiv 48-138%), iar la momentul inițial procentajul median prognozat al capacității de difuziune pulmonară a monoxidului de carbon (DP_{CO}) a fost de 45,1% în grupul de tratament cu Esbriet și de 45,6% în grupul cu administrare de placebo (interval: 25-81% și, respectiv 21-94%). În studiul PIPF-004, la momentul inițial 2,4% dintre pacienții din grupul de tratament cu Esbriet și 2,1% din grupul cu administrare de placebo au avut procentajul prognozat al valorilor CVF sub 50% și/sau procentajul prognozat al DP_{CO} sub 35%. În studiul PIPF-006, la momentul inițial, 1,0% dintre pacienții din grupul de tratament cu Esbriet și 1,4% din grupul cu administrarea de placebo au avut procentajul prognozat al valorilor CVF sub 50% și/sau procentajul prognozat al DP_{CO} sub 35%.

În studiul PIPF-004, scăderea CVF procentuale prognozate față de valoarea inițială în săptămâna 72 de tratament a fost semnificativ redusă la pacienții tratați cu Esbriet (N=174) în comparație cu pacienții la care s-a administrat placebo (N=174; p=0,001, analiza ANCOVA a rangurilor). De asemenea, tratamentul cu Esbriet a redus în mod semnificativ scăderea CVF procentuale prognozate față de valoarea inițială în săptămânile 24 (p=0,014), 36 (p<0,001), 48 (p<0,001) și 60 (p<0,001). În săptămâna 72, a fost observată o scădere față de valoarea inițială a CVF procentuale prognozate \geq 10% (un prag care indică riscul de mortalitate în FPI) la 20% dintre pacienții tratați cu Esbriet în comparație cu 35% dintre cei la care s-a administrat placebo (Tabelul 2).

Tabelul 2 Evaluare categorică a modificării în săptămâna 72 față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate în studiul PIPF-004		
	Pirfenidonă 2403 mg/zi (N = 174)	Placebo (N = 174)
Scădere \geq 10% sau deces sau transplant pulmonar	35 (20%)	60 (34%)
Scădere mai mică de 10%	97 (56%)	90 (52%)
Nicio scădere (modificare a CVF > 0%)	42 (24%)	24 (14%)

Deși nu au existat diferențe între pacienții tratați cu Esbriet și cei la care s-a administrat placebo în ceea ce privește modificarea în săptămâna 72 față de valoarea inițială a distanței parcurse în timpul unui test de mers pe jos de șase minute (6MWT) măsurată prin intermediul analizei ANCOVA prespecificate a rangurilor, într-o analiză *ad-hoc*, 37% dintre pacienții tratați cu Esbriet au prezentat o scădere \geq 50 m a distanței 6MWT în comparație cu 47% dintre pacienții la care s-a administrat placebo în PIPF-004.

În studiul PIPF-006, tratamentul cu Esbriet (N=171) nu a redus scăderea CVF procentuale prognozate în săptămâna 72 față de nivelul inițial în comparație cu placebo (N=173; p=0,501). Cu toate acestea, tratamentul cu Esbriet a redus scăderea CVF procentuale prognozate față de valoarea inițială în săptămânile 24 (p<0,001), 36 (p=0,011) și 48 (p=0,005). În săptămâna 72, a fost observată o scădere a CVF $\geq 10\%$ la 23% dintre pacienții tratați cu Esbriet și la 27% dintre cei la care s-a administrat placebo (Tabelul 3).

Tabelul 3 Evaluare categorică a modificării în săptămâna 72 față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate în studiul PIPF-006		
	Pirfenidonă 2403 mg/zi (N = 171)	Placebo (N = 173)
Scădere $\geq 10\%$ sau deces sau transplant pulmonar	39 (23%)	46 (27%)
Scădere mai mică de 10%	88 (52%)	89 (51%)
Nicio scădere (modificare a CVF > 0%)	44 (26%)	38 (22%)

Scăderea distanței 6MWT în săptămâna 72 față de nivelul inițial a fost redusă semnificativ în comparație cu placebo în studiul PIPF-006 (p<0,001, analiza ANCOVA a rangurilor). În plus, într-o analiză *ad-hoc*, 33% din pacienții tratați cu Esbriet au prezentat o scădere ≥ 50 m a distanței 6MWT în comparație cu 47% dintre pacienții la care s-a administrat placebo în PIPF-006.

Într-o analiză comună a supraviețuirii în PIPF-004 și PIPF-006, rata mortalității în grupul cu Esbriet 2403 mg/zi a fost de 7,8% în comparație cu 9,8% în grupul cu placebo (raport de risc (RR) 0,77 [II 95%, 0,47-1,28]).

PIPf-016 a comparat tratamentul cu Esbriet 2403 mg/zi față de placebo. Tratamentul a fost administrat de trei ori pe zi timp de 52 de săptămâni. Criteriul final principal de evaluare a fost modificarea în Săptămâna 52 față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate. La un total de 555 de pacienți, valorile medii inițiale ale CVF procentuale prognozate și DP_{CO} procentuale au fost de 68% (interval: 48-91%) și, respectiv, 42% (interval: 27-170%). Două procente dintre pacienți au avut valori inițiale ale CVF procentuale prognozate sub 50%, iar 21% dintre pacienți au avut valori inițiale ale DP_{CO} procentuale prognozate sub 35%.

În studiul PIPF-016, scăderea față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate în Săptămâna 52 de tratament a fost scăzută semnificativ la pacienții tratați cu Esbriet (N=278), comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (N=277, p<0,000001, analiza ANCOVA a rangurilor). De asemenea, tratamentul cu Esbriet a redus semnificativ scăderea față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate în Săptămânile 13 (p<0,000001), 26 (p<0,000001) și 39 (p=0,000002). În Săptămâna 52 a fost observată o scădere de $\geq 10\%$ față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate sau decesul la 17% dintre pacienții tratați cu Esbriet, comparativ cu 32% dintre cei la care s-a administrat placebo (Tabelul 4).

Tabelul 4 Evaluare categorică a modificării în Săptămâna 52 față de valorile inițiale a CVF procentuale prognozate în studiul PIPF-016		
	Pirfenidonă 2403 mg/zi (N = 278)	Placebo (N = 277)
Scădere \geq 10% sau deces	46 (17%)	88 (32%)
Scădere mai mică de 10%	169 (61%)	162 (58%)
Nicio scădere (modificare a CVF > 0%)	63 (23%)	27 (10%)

Scăderea distanței parcurse în timpul unui test de mers pe jos de șase minute (6MWT) în Săptămâna 52 față de valorile inițiale a fost semnificativ mai scăzută la pacienții tratați cu Esbriet comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo în PIPF-016 ($p=0,036$, analiza ANCOVA a rangurilor); 26% din pacienții tratați cu Esbriet au prezentat o scădere de ≥ 50 m a distanței parcurse în 6MWT, comparativ cu 36% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Într-o analiză prespecificată comună a studiilor PIPF-016, PIPF-004, și PIPF-006 în Luna 12, mortalitatea din toate cauzele a fost semnificativ mai mică în grupul cu Esbriet 2403 mg/zi (3,5%, 22 de pacienți din 623), în comparație cu placebo (6,7%, 42 de pacienți din 624), rezultând o reducere de 48% a riscului de mortalitate din toate cauzele în primele 12 luni (RR 0,52 [II 95%, 0,31-0,87], $p=0,0107$, testul log-rank).

Studiul (SP3) efectuat la pacienți niponi a comparat pirfenidona 1800 mg/zi (comparabilă cu 2403 mg/zi la populațiile din SUA și Europa în studiul PIPF-004/006 în regim de normalizare a greutateii) cu placebo (N=110, respectiv, N=109). Tratamentul cu pirfenidonă a redus semnificativ scăderea medie a capacității vitale (CV) în săptămâna 52 (criteriul final principal de evaluare) în comparație cu placebo ($-0,09 \pm 0,02$ l față de $-0,16 \pm 0,02$ l, respectiv, $p=0,042$).

Pacienți cu FPI cu afectare avansată a funcției pulmonare

În cadrul analizelor cumulate post-hoc din studiile PIPF-004, PIPF-006 și PIPF-016, la populația cu FPI în stadiu avansat ($n = 170$), cu CVF < 50% la momentul inițial și/sau DPco < 35% la momentul inițial, scăderea anuală a CVF la pacienții cărora li se administrează Esbriet ($n = 90$) comparativ cu pacienții cărora li se administrează placebo ($n = 80$) a fost de -150,9 ml și, respectiv, -277,6 ml.

În MA29957, un studiu clinic de susținere, de fază IIb, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 52 de săptămâni, la pacienți cu FPI cu afectare avansată a funcției pulmonare (DPco < 40% din cea prognozată) și cu risc crescut de hipertensiune pulmonară de grad 3, 89 de pacienți tratați cu Esbriet în monoterapie au prezentat o scădere similară a CVF ca și pacienții tratați cu Esbriet în analiza post-hoc a studiilor grupate de fază 3, PIPF-004, PIPF-006 și PIPF-016.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Esbriet la toate subgrupurile de copii și adolescenți în FPI (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Administrarea capsulelor de Esbriet împreună cu alimente determină o reducere considerabilă a C_{max} (cu 50%) și un efect mai scăzut asupra ASC, în comparație cu administrarea în condiții de repaus alimentar. În urma administrării orale a unei singure doze de 801 mg la voluntari adulți sănătoși vârstnici (50-66 ani) postprandial, rata de absorbție a pirfenidonei a fost încetinită, în timp ce ASC postprandial a fost de aproximativ 80-85% din ASC observată în condiții de repaus alimentar.

Bioechivalența a fost demonstrată în condiții de repaus alimentar, prin comparația comprimatului de 801 mg cu 3 capsule a câte 267 mg. În condiții postprandiale, comprimatul de 801 mg a îndeplinit criteriile de bioechivalență pe baza valorilor ASC, comparativ cu capsulele, în timp ce intervalele de încredere de 90% pentru C_{max} (108,26% - 125,60%) au depășit ușor limita superioară standard de bioechivalență (ÎI 90%: 80,00% - 125,00%). Efectul alimentelor asupra valorilor ASC a pirfenidonei administrate oral a fost același în ceea ce privește comprimatele și capsulele. În comparație cu starea postprandială, administrarea oricăreia dintre cele două forme farmaceutice împreună cu alimente a scăzut C_{max} a pirfenidonei; C_{max} în cazul comprimatelor de Esbriet a avut o scădere mai mică (cu 40%) decât în cazul capsulelor (cu 50%). O incidență redusă a reacțiilor adverse (greață și amețeli) a fost observată la subiecții care au utilizat medicamentul împreună cu alimente, comparativ cu grupul la care s-a administrat în condiții de repaus alimentar. Prin urmare, se recomandă ca Esbriet să se administreze împreună cu alimente pentru a reduce incidența reacțiilor adverse cum sunt greața și amețelile.

Biodisponibilitatea absolută a pirfenidonei nu a fost stabilită la om.

Distribuție

Pirfenidona se leagă de proteinele plasmatică la om, în principal de albumina serică. Nivelul mediu total de legare a variat între 50% și 58% la concentrațiile observate în cadrul studiilor clinice (1-100 μg/ml). Volumul mediu aparent de distribuție în urma administrării orale la starea de echilibru este de aproximativ 70 l, indicând că distribuția pirfenidonei în țesuturi este modestă.

Metabolizare

Aproximativ 70-80% din pirfenidonă se metabolizează prin izoenzima CYP1A2, cu contribuții minore ale altor izoenzime CYP, inclusiv CYP2C9, 2C19, 2D6 și 2E1. Datele din studiile *in vitro* indică o activitate relevantă din punct de vedere farmacologic a metabolitului principal (5-carboxi-pirfenidona), la concentrații mai mari decât concentrațiile plasmatică maxime la pacienții cu FPI. Acest lucru poate deveni relevant din punct de vedere clinic la pacienții cu insuficiență renală moderată, atunci când expunerea plasmatică la 5-carboxi-pirfenidona este crescută.

Eliminare

Clearance-ul oral al pirfenidonei pare să fie modest saturabil. Într-un studiu cu doze multiple și doză variabilă la adulți vârstnici sănătoși, cu doze administrate variind între 267 mg și 1335 mg de trei ori pe zi, clearance-ul mediu a scăzut cu aproximativ 25% la doze mai mari de 801 mg de trei ori pe zi. În urma administrării în doză unică a pirfenidonei la adulți vârstnici sănătoși, timpul mediu aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de aproximativ 2,4 ore. Aproximativ 80% dintr-o doză de pirfenidonă administrată pe cale orală se elimină prin urină în decurs de 24 de ore de la dozare. Cea mai mare parte a pirfenidonei se excretă sub forma metabolitului 5-carboxi-pirfenidonă (> 95% din substanța recuperată), mai puțin de 1% din pirfenidonă excretându-se fără modificări în urină.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica pirfenidonei și a metabolitului 5-carboxi-pirfenidonă a fost comparată la subiecți cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) și la subiecți cu funcție hepatică normală. Rezultatele au indicat că a existat o creștere medie de 60% a expunerii la pirfenidonă în urma unei doze unice de 801 mg pirfenidonă (3 x capsule de 267 mg) la pacienți cu insuficiență hepatică moderată. Pirfenidona trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată și pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a se depista eventuale semne de toxicitate, mai ales dacă aceștia utilizează concomitent un inhibitor cunoscut al izoenzimei CYP1A2 (vezi pct. 4.2 și 4.4). Esbriet este contraindicat în insuficiența hepatică severă și boala hepatică în stadiu terminal (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Insuficiență renală

Nu s-au observat diferențe clinic relevante în farmacocinetica pirfenidonei la subiecții cu insuficiență renală ușoară până la severă în comparație cu subiecții cu funcție renală normală. Substanța de bază este metabolizată preponderent în 5-carboxi-pirfenidonă. Media (Deviația standard - DS) $ASC_{0-\infty}$ a 5-carboxi-pirfenidonă a fost semnificativ mai crescută în grupurile de pacienți cu insuficiență renală moderată ($p = 0,009$) și severă ($p < 0,0001$) decât în grupurile cu funcția renală normală; 100 (26,3) mg•h/l și 168 (67,4) mg•h/l, comparativ cu 28,7 (4,99) mg•h/l, respectiv.

Grup de pacienți cu insuficiență renală	Date statistice	$ASC_{0-\infty}$ (mg•hr/l)	
		Pirfenidonă	5-carboxi-pirfenidonă
Normal n = 6	Media (DS)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Valoarea mediană (25 th -75 th)	42,0 (33,1-55,6)	30,8 (24,1-32,1)
Ușor n = 6	Media (DS)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Valoarea mediană (25 th -75 th)	51,6 (43,7-80,3)	43,0 (38,8-56,8)
Moderat n = 6	Media (DS)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Valoarea mediană (25 th -75 th)	66,7 (47,7-76,7)	96,3 (75,2-123)
Sever n = 6	Media (DS)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Valoarea mediană (25 th -75 th)	49,4 (40,7-55,8)	150 (123-248)

$ASC_{0-\infty}$ = aria de sub curba concentrației în funcție de timp de la 0 la infinit.

^a valoarea-p versus normal = 1,00 (comparație pair-wise utilizând metoda Bonferroni)

^b valoarea-p versus normal = 0.009 (comparație pair-wise utilizând metoda Bonferroni)

^c valoarea-p versus normal < 0.0001 (comparație pair-wise utilizând metoda Bonferroni)

Expunerea la 5- carboxi-pirfenidonă crește de 3,5 ori sau mai mult la pacienții cu insuficiență renală moderată. Activitatea clinică relevantă farmacodinamic a metabolitului la pacienții cu insuficiență renală moderată nu poate fi exclusă. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară tratați cu pirfenidonă. Pirfenidona trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență renală moderată. Utilizarea pirfenidonei este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} < 30$ ml/minut) sau cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Analizele farmacocinetice populaționale din 4 studii la subiecți sănătoși sau subiecți cu insuficiență renală și dintr-un studiu la pacienți cu FPI nu au indicat niciun efect clinic relevant al vârstei, sexului sau mărimii corporale asupra farmacocineticii pirfenidonei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul cancerigen.

În studiile de toxicitate după doze repetate, au fost observate creșteri ale greutateii ficatului la șoareci, șobolani și câini; acest efect a fost adesea însoțit de hipertrofie centrolobulară hepatică. A fost observată reversibilitatea după încetarea tratamentului. O incidență crescută a tumorilor hepatice a fost observată în studiile de carcinogenitate realizate la șobolani și șoareci. Aceste rezultate hepatice corespund unei induceri a enzimelor microzomale hepatice, un efect care nu a fost observat la pacienții tratați cu Esbriet. Aceste rezultate nu sunt considerate relevante pentru om.

O creștere semnificativă statistic a tumorilor uterine a fost observată la femelele de șobolan cărora li s-a administrat o doză de 1500 mg/kg și zi, de 37 de ori doza umană de 2403 mg/zi. Rezultatele unor studii mecaniciste indică faptul că apariția tumorilor uterine este probabil asociată cu un dezechilibru cronic al hormonilor sexuali mediat de dopamină ce implică un mecanism endocrin specific speciei la șobolan care nu este prezent la om.

Studiile de toxicologie reproductivă nu au demonstrat reacții adverse asupra fertilității masculine și feminine sau asupra dezvoltării post-natale a puilor la șobolani și nu au existat dovezi de teratogenitate la șobolani (1000 mg/kg și zi) sau iepuri (300 mg/kg și zi). La animale, se produce transferul placentar al pirfenidonei și/sau al metaboliților acesteia, cu potențialul de acumulare a pirfenidonei și/sau a metaboliților acesteia în lichidul amniotic. La doze mari (≥ 450 mg/kg și zi), șobolani au prezentat prelungirea estrului și o incidență crescută de cicluri neregulate. La doze mari (≥ 1000 mg/kg și zi), șobolani au prezentat prelungirea gestației și reducerea viabilității fetale. Studiile la femelele de șobolan aflate în perioada de lactație indică faptul că pirfenidona și/sau metaboliții acesteia se excretă în lapte, cu potențialul de acumulare a pirfenidonei și/sau a metaboliților acesteia în lapte.

Pirfenidona nu a prezentat semne de activitate mutagenă sau genotoxică într-o serie de teste standard și nu a fost mutagenă la testarea prin expunere la raze UV. La testarea prin expunere la raze UV, pirfenidona a înregistrat un rezultat pozitiv într-o analiză fotoclastogenă pe celule pulmonare de la hamsteri chinezești.

S-au observat fototoxicitate și iritație la porcușorii de Guineea în urma administrării orale a pirfenidonei și cu expunere la radiații UVA/UVB. Severitatea leziunilor fototoxice a fost redusă la minimum prin aplicarea unei creme de protecție solară.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul comprimatului

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Povidonă K30
Siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Învelișul filmat

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3350
Talc

Comprimat 267 mg

Oxid galben de fer (E172)

Comprimat 534 mg

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

Comprimat 801 mg

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

267 mg comprimate filmate și 801 mg comprimate filmate

3 ani pentru blistere.

4 ani pentru flacoane.

534 mg comprimate filmate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEİD) cu dispozitiv de închidere securizat pentru copii și capac cu înșurubare sigilat.

Mărimi de ambalaj

267 mg comprimate filmate

1 flacon conținând 90 comprimate filmate

2 flacoane, fiecare conținând 90 comprimate filmate (180 comprimate filmate în total)

534 mg comprimate filmate

1 flacon conținând 21 comprimate filmate

1 flacon conținând 90 comprimate filmate

801 mg comprimate filmate

1 flacon conținând 90 comprimate filmate

Folii blister din PVC/Aclar (PCTFE) aluminiu

Mărimi de ambalaj

267 mg comprimate filmate

1 blister conținând 21 comprimate filmate (21 în total)

2 blistere, fiecare conținând 21 comprimate filmate (42 în total)

4 blistere, fiecare conținând 21 comprimate filmate (84 în total)

8 blistere, fiecare conținând 21 comprimate filmate (168 în total)

Ambalaj pentru faza de inițiere a tratamentului cu durata de 2 săptămâni: ambalaj multiplu conținând 63 comprimate filmate (1 cutie conținând 1 blister a câte 21 comprimate filmate și 1 cutie conținând 2 blistere a câte 21 comprimate filmate)

Ambalaj pentru faza de întreținere: ambalaj multiplu conținând 252 comprimate filmate (3 cutii, fiecare conținând 4 blistere a câte 21 comprimate filmate)

801 mg comprimate filmate

4 blistere, fiecare conținând 21 comprimate filmate (84 în total)

Ambalaj pentru faza de întreținere: ambalaj multiplu conținând 252 comprimate filmate (3 cutii, fiecare conținând 4 blistere a câte 21 comprimate filmate)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/667/007
EU/1/11/667/008
EU/1/11/667/009
EU/1/11/667/010
EU/1/11/667/011
EU/1/11/667/012
EU/1/11/667/013
EU/1/11/667/014
EU/1/11/667/015
EU/1/11/667/016
EU/1/11/667/017
EU/1/11/667/018
EU/1/11/667/019

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 februarie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 08 septembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(ȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(ȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

DAPP trebuie să se asigure că, la lansare, toți medicii care urmează să prescrie Esbriet primesc un pachet de informații pentru medici care conține următoarele:

- Informații despre produs (RCP)
- Informații pentru medic (liste de verificare pentru administrarea în siguranță)
- Informații pentru pacient (prospect)

Lista de verificare pentru administrarea în siguranță a Esbriet trebuie să conțină următoarele elemente esențiale referitoare la funcția hepatică, afectarea hepatică indusă de medicamente și la fotosensibilitate:

Funcția hepatică, afectarea hepatică indusă de medicamente

- Esbriet este contraindicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă sau boală hepatică în stadiu terminal.
- În timpul tratamentului cu Esbriet se pot produce creșteri ale valorilor transaminazelor serice.
- Este necesară monitorizarea analizelor funcției hepatice înainte de inițierea tratamentului cu Esbriet și la intervale regulate după aceea.
- Este necesară monitorizarea atentă a oricărui pacient la care apar creșteri ale valorilor enzimelor hepatice, cu o ajustare adecvată a dozei sau întreruperea tratamentului.
- Evaluarea clinică cu promptitudine și testarea funcției hepatice la pacienții care raportează semne sau simptome ce pot indica leziune hepatică.

Fotosensibilitate

- Pacienții trebuie informați că Esbriet este cunoscut a fi asociat cu reacții de fotosensibilitate și că trebuie luate măsuri preventive.
- Pacienții sunt sfătuiți să evite sau să reducă expunerea la lumina directă a soarelui (inclusiv la lămpi solare).
- Pacienții trebuie instruiți să utilizeze o cremă de protecție solară în fiecare zi, să poarte îmbrăcăminte care să îi protejeze împotriva expunerii la soare și să evite orice medicații cunoscute că determină fotosensibilitate.

Informațiile pentru medic trebuie să încurajeze medicii care prescriu medicamentul să raporteze reacțiile adverse grave și reacțiile adverse la medicament (RAM) clinic semnificative de interes special, incluzând:

- Reacții de fotosensibilitate și erupții cutanate
- Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice
- Afectare hepatică indusă de medicamente
- Orice alte RA clinic semnificative pe baza opiniei medicului care prescrie medicamentul

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE – FLACON DE 250 ML

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esbriet 267 mg capsule

pirfenidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține pirfenidonă 267 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

270 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/667/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Esbriet

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE – AMBALAJ PENTRU FAZA DE ÎNȚIERE A TRATAMENTULUI CU DURATA DE 2 SĂPTĂMÂNI (CONFIGURAȚIE 7 x 3 CAPSULE ȘI 7 X 6 CAPSULE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esbriet 267 mg capsule

pirfenidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține pirfenidonă 267 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

Ambalaj pentru faza de inițiere

Ambalaj pentru faza de inițiere a tratamentului cu durată de 2 săptămâni (63 de capsule):

Săptămâna 1 – 21 de capsule (7 folii blister, fiecare cu 3 capsule)

Săptămâna 2 – 42 de capsule (7 folii blister, fiecare cu 6 capsule)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/667/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Esbriet

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ – AMBALAJ PENTRU 4 SĂPTĂMÂNI DE TRATAMENT DE ÎNTREȚINERE CARE CONȚINE 252 DE CAPSULE (CONFIGURAȚIE 14 X 18 CAPSULE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esbriet 267 mg capsule

pirfenidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține pirfenidonă 267 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

Ambalaj pentru 4 săptămâni de tratament cu 252 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/667/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Esbriet

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ – FLACON DE 250 ML

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esbriet 267 mg capsule

pirfenidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține pirfenidonă 267 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

270 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/667/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER – AMBALAJ PENTRU FAZA DE ÎNȚIERE A TRATAMENTULUI DE
2 SĂPTĂMÂNI (CONFIGURAȚIE 7 X 3 CAPSULE ȘI 7 X 6 CAPSULE)**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esbriet 267 mg capsule

pirfenidonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Săptămâna 1, Săptămâna 2



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER – AMBALAJ PENTRU 4 SĂPTĂMÂNI DE TRATAMENT CU 252 CAPSULE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esbriet 267 mg capsule

pirfenidonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII



INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esbriet 267 mg comprimate filmate

pirfenidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pirfenidonă 267 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

90 comprimate

180 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/667/005 90 comprimate
EU/1/11/667/008 180 comprimate (2 x 90)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

esbriet 267 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esbriet 534 mg comprimate filmate

pirfenidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pirfenidonă 534 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

21 comprimate

90 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

esbriet 534 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esbriet 801 mg comprimate filmate

pirfenidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pirfenidonă 801 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

90 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/667/011 90 comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

esbriet 801 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE - Comprimate în blistere****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Esbriet 267 mg comprimate filmate

pirfenidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pirfenidonă 267 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

1 blister conținând 21 comprimate filmate (21 în total)

2 blistere, fiecare conținând 21 comprimate filmate (42 în total)

4 blistere, fiecare conținând 21 comprimate filmate (84 în total)

8 blistere, fiecare conținând 21 comprimate filmate (168 în total)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

esbriet 267 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE - Comprimate în blistere – Ambalaj multiplu cu 63 comprimate (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esbriet 267 mg comprimate filmate

pirfenidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pirfenidonă 267 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

Ambalaj multiplu: 63 comprimate filmate (1 cutie conținând 1 blister a câte 21 comprimate și 1 cutie conținând 2 blistere a câte 21 comprimate)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

esbriet 267 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE - Comprimate în blistere – Ambalaj multiplu cu 252 comprimate (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esbriet 267 mg comprimate filmate

pirfenidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pirfenidonă 267 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

Ambalaj multiplu: 252 comprimate filmate (3 cutii, fiecare conținând 4 blistere a câte 21 comprimate)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

esbriet 267 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE - Comprimatate în blistere

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esbriet 801 mg comprimate filmate
pirfenidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pirfenidonă 801 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimatate filmate în blistere

4 blistere, fiecare conținând 21 comprimate filmate (84 în total)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

esbriet 801 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE - Comprimate în blistere – Ambalaj multiplu cu 252 comprimate (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esbriet 801 mg comprimate filmate

pirfenidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pirfenidonă 801 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

Ambalaj multiplu conținând 252 comprimate filmate (3 cutii, fiecare conținând 4 blistere a câte 21 comprimate)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

esbriet 801 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETĂ - CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJELOR MULTIPLE (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esbriet 267 mg comprimate filmate

pirfenidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pirfenidonă 267 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

21 comprimate filmate. Componentele ambalajului multiplu nu pot fi comercializate separat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

esbriet 267 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETĂ - CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJELOR MULTIPLE (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esbriet 267 mg comprimate filmate

pirfenidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pirfenidonă 267 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

42 comprimate filmate. Componentele ambalajului multiplu nu pot fi comercializate separat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

esbriet 267 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETĂ - CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJELOR MULTIPLE (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esbriet 267 mg comprimate filmate

pirfenidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pirfenidonă 267 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

84 comprimate filmate. Componentele ambalajului multiplu nu pot fi comercializate separat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

esbriet 267 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETĂ - CUTIE INTERMEDIARĂ A AMBALAJELOR MULTIPLE (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esbriet 801 mg comprimate filmate

pirfenidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pirfenidonă 801 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

84 comprimate filmate. Componentele ambalajului multiplu nu pot fi comercializate separat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

esbriet 801 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ – FLACON DE 200 ML

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esbriet 267 mg comprimate filmate

pirfenidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pirfenidonă 267 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

90 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/667/007

EU/1/11/667/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ – FLACON DE 70 ML

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esbriet 534 mg comprimate filmate

pirfenidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pirfenidonă 534 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

21 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/667/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ – FLACON DE 200 ML

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esbriet 534 mg comprimate filmate

pirfenidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pirfenidonă 534 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

90 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/667/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ – FLACON DE 200 ML

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esbriet 801 mg comprimate filmate

pirfenidonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține pirfenidonă 801 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

90 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/667/011

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII MINIME CARE SĂ APARĂ PE FOLIILE BLISTER

FOLII BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esbriet 267 mg comprimate filmate

pirfenidonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII MINIME CARE SĂ APARĂ PE FOLIILE BLISTER

FOLII BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esbriet 801 mg comprimate filmate

pirfenidonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII



Lu. Ma. Mi. Jo. Vi. Sâ. Du.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator
Esbriet 267 mg capsule
pirfenidonă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Esbriet și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Esbriet
3. Cum să luați Esbriet
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Esbriet
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Esbriet și pentru ce se utilizează

Esbriet conține substanța activă pirfenidonă și se utilizează pentru tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice (FPI) la adulți.

FPI este o afecțiune în care țesuturile din plămâni se inflamează și se cicatrizează în timp și, din această cauză, respirația profundă devine dificilă. Acest lucru îngreunează funcționarea corectă a plămânilor dumneavoastră. Esbriet contribuie la reducerea cicatrizării și inflamării de la nivelul plămânilor și vă ajută să respirați mai bine.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Esbriet

Nu luați Esbriet

- dacă sunteți alergic la pirfenidonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă ați dezvoltat în trecut angioedem la administrarea de pirfenidonă, inclusiv simptome cum sunt umflare a feței, buzelor și/sau limbii, care pot fi asociate cu dificultăți de respirație sau respirație șuierătoare
- dacă luați un medicament numit fluvoxamină (utilizat pentru tratamentul depresiei și al tulburării obsesiv-compulsive [TOC])
- dacă aveți boală severă sau în stadiu terminal a ficatului
- dacă aveți boală severă sau în stadiu terminal a rinichilor, care necesită dializă.

Dacă vă încadrați în oricare dintre situațiile de mai sus, nu luați Esbriet. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Esbriet, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- Puteți deveni mai sensibil la lumina soarelui (reacție de fotosensibilitate) atunci când luați Esbriet. Evitați soarele (inclusiv lămpile solare) în timp ce luați Esbriet. Utilizați cremă de protecție solară în fiecare zi și acoperiți-vă brațele, picioarele și capul pentru a reduce expunerea la lumina soarelui (vezi pct. 4: Reacții adverse posibile).
- Nu trebuie să luați alte medicamente, cum sunt antibiotice din grupa tetraciclinelor (cum este doxiciclina), care vă pot face mai sensibil la lumina soarelui.
- Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme cu rinichii.
- Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme ușoare până la moderate la nivelul ficatului.
- Trebuie să opriți fumatul înaintea și în timpul tratamentului cu Esbriet. Fumatul poate reduce efectul Esbriet.
- Esbriet poate determina amețeli și oboseală. Aveți grijă dacă trebuie să luați parte la activități în care trebuie să dați dovadă de vigilență și coordonare.
- Esbriet poate determina pierdere în greutate. Medicul vă va monitoriza greutatea în timp ce veți lua acest medicament.
- În asociere cu tratamentul cu Esbriet au fost raportate sindrom Stevens-Johnson, necroză epidermică toxică și reacție la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). Opriți tratamentul cu Esbriet și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele asociate acestor reacții cutanate grave descrise la pct. 4.

Esbriet poate determina probleme grave ale ficatului și unele cazuri pot fi letale. Va trebui să vi se efectueze o analiză de sânge înainte de a începe să luați Esbriet și la intervale lunare în primele 6 luni, iar apoi la fiecare 3 luni în timp ce luați acest medicament, pentru a verifica dacă ficatul dumneavoastră funcționează corespunzător. Este important să vi se efectueze cu regularitate aceste analize de sânge atât timp cât luați Esbriet.

Copii și adolescenți

Nu administrați Esbriet copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

Esbriet împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Acest lucru este important în special dacă luați următoarele medicamente, întrucât acestea pot modifica efectul Esbriet.

Medicamente care pot accentua reacțiile adverse la Esbriet:

- enoxacină (un tip de antibiotic)
- ciprofloxacina (un tip de antibiotic)
- amiodaronă (utilizată în tratamentul anumitor tipuri de boală a inimii)
- propafenonă (utilizată în tratamentul anumitor tipuri de boală a inimii)
- fluvoxamină (utilizată în tratamentul depresiei și al tulburării obsesiv-compulsive (TOC)).

Medicamente care pot reduce eficacitatea Esbriet:

- omeprazol (utilizat în tratamentul unor afecțiuni cum sunt indigestie, boală de reflux gastroesofagian)
- rifampicină (un tip de antibiotic).

Esbriet împreună cu alimente și băuturi

Nu beți suc de grepfrut în timpul administrării acestui medicament. Grepfrutul poate împiedica Esbriet să acționeze în mod corespunzător.

Sarcina și alăptarea

Ca măsură de precauție, este de preferat să evitați să utilizați Esbriet dacă sunteți gravidă, intenționați să rămâneți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, deoarece riscurile posibile pentru făt nu sunt cunoscute.

Dacă alăptați sau planificați să alăptați, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Esbriet. Deoarece nu se cunoaște dacă Esbriet trece în laptele matern la om, medicul dumneavoastră va discuta despre riscurile și beneficiile administrării acestui medicament în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă resimțiți amețeli sau oboseală după ce ați luat Esbriet.

Esbriet conține sodiu

Esbriet conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic “nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Esbriet

Tratamentul cu Esbriet trebuie inițiat și supravegheat de către un medic specialist cu experiență în diagnosticarea și tratamentul FPI.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicamentul dumneavoastră vă va fi administrat în doze crescătoare, după cum urmează:

- în primele 7 zile, luați 1 capsulă de 3 ori pe zi împreună cu alimente (în total 801 mg/zi)
- între ziua 8 și ziua 14, luați 2 capsule de 3 ori pe zi împreună cu alimente (în total 1602 mg/zi)
- începând cu ziua 15 (întreținere), luați 3 capsule de 3 ori pe zi împreună cu alimente (în total 2403 mg/zi).

Doza zilnică recomandată de Esbriet pentru tratamentul de întreținere este de 3 capsule de trei ori pe zi, administrată împreună cu alimente, în total de 2403 mg/zi.

Înghițiți capsulele întregi cu un pahar cu apă, în timpul mesei sau după masă pentru a reduce riscul de reacții adverse cum sunt greață (senzație de rău) și amețeli. Dacă simptomele continuă, consultați-vă medicul.

Reducerea dozei ca urmare a apariției reacțiilor adverse

Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza dacă manifestați reacții adverse, cum sunt probleme la nivelul stomacului, orice reacții la nivelul pielii apărute în urma expunerii la lumina soarelui sau lămpile solare sau modificări semnificative ale valorilor enzimelor ficatului.

Dacă luați mai mult Esbriet decât trebuie

Contactați imediat medicul dumneavoastră, farmacistul sau serviciul de urgență al celui mai apropiat spital dacă ați luat mai multe capsule decât trebuie și luați medicamentul cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Esbriet

Dacă uitați o doză, luați-o imediat ce vă aduceți aminte. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Fiecare doză trebuie administrată la interval de cel puțin 3 ore. Nu luați mai multe capsule într-o zi decât doza zilnică prescrisă.

Dacă încetați să luați Esbriet

În unele situații, medicul dumneavoastră vă va sfătui să încetați să luați Esbriet. Dacă, indiferent de motiv, ați încetat să luați Esbriet mai mult de 14 zile consecutive, medicul dumneavoastră vă va reiniția tratamentul cu 1 capsulă de 3 ori pe zi, crescând treptat doza la 3 capsule de 3 ori pe zi.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Oprii administrarea Esbriet și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome sau semne

- Umflare la nivelul feței, buzelor și/sau limbii, mâncărime, urticarie, dificultate la respirație sau respirație șuierătoare sau senzație de slăbiciune, acestea fiind semne de angioedem, o reacție alergică gravă sau șoc anafilactic.
- Îngălbenire a ochilor sau a pielii sau urină închisă la culoare, posibil însoțită de mâncărime ale pielii, durere în partea superioară dreaptă a stomacului (abdomen), pierdere a poftei de mâncare, sângerare sau apariția de vânătăi mai rapid decât în mod normal sau senzație de oboseală. Acestea pot fi semne ale unei funcții hepatice anormale și pot indica afecțiuni hepatice, reprezentând o reacție adversă mai puțin frecventă la Esbriet.
- Pete roșiatice plate sau zone circulare pe trunchi, adesea cu vezicule în centru, exfoliere a pielii, ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții grave pe piele pot fi precedate de febră și de simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson sau necroliza epidermică toxică).
- Erupție extinsă pe piele, temperatură mare a corpului și noduli limfatici măriți (sindrom DRESS sau sindrom de hipersensibilitate la medicament).

Alte reacții adverse pot include

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă prezentați orice reacții adverse.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecții ale gâtului sau ale căilor respiratorii care duc la plămâni și/sau sinuzită
- greață (senzație de rău)
- probleme la nivelul stomacului, cum sunt reflux de acid, vărsături și senzație de constipație
- diaree
- indigestie sau disconfort la nivelul stomacului
- pierdere în greutate
- scăderea poftei de mâncare
- dificultăți de somn
- oboseală
- amețeli
- dureri de cap
- scurtare a respirației
- tuse
- articulații dureroase/dureri articulare.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecții ale vezicii urinare
- senzație de somnolență
- modificări ale gustului
- bufeuri
- probleme la nivelul stomacului, cum sunt senzație de balonare, disconfort și dureri abdominale, senzație de arsură în capul pieptului și flatulență
- analize de sânge care pot indica valori crescute ale enzimelor ficatului
- reacții pe piele după expunerea la soare sau utilizarea lămpilor solare
- probleme la nivelul pielii, cum sunt mâncărime a pielii, înroșire a pielii sau piele de culoare roșiatică, uscăciune a pielii, erupție trecătoare pe piele

- dureri musculare
- senzație de slăbiciune sau de lipsă de energie
- dureri în piept
- arsuri solare.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- valori scăzute ale sodiului în sânge. Acestea pot cauza dureri de cap, amețeli, stare de confuzie, slăbiciune, crampe musculare sau greață și vărsături.
- analize de sânge care pot indica scăderea numărului globulelor albe din sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Esbriet

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului, blister și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu păstrați acest medicament la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Esbriet

Substanța activă este pirfenidonă. Fiecare capsulă conține pirfenidonă 267 mg.

Celelalte componente sunt:

- Conținutul capsulei: celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică (vezi pct. 2 “Esbriet conține sodiu”), povidonă, stearat de magneziu.
- Capsula: gelatină, dioxid de titan (E171).
- Cerneală maro de inscripționare a capsulei: shellac, oxid negru de fer (E172), oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172), propilenglicol, hidroxid de amoniu

Cum arată Esbriet și conținutul ambalajului




Capsulele tari de Esbriet (capsule) au un corp opac de culoare albă până la aproape albă și un capac opac de culoare albă până la aproape albă, având inscripționat „PFD 267 mg” cu cerneală maro. Capsulele conțin o pulbere de culoare albă până la galben pal.

Medicamentul dumneavoastră este disponibil într-un ambalaj pentru faza de inițiere a tratamentului de 2 săptămâni, într-un ambalaj pentru 4 săptămâni de tratament sau într-un flacon.

Ambalajul pentru faza de inițiere a tratamentului de 2 săptămâni conține în total 63 de capsule. Sunt 7 folii blister cu 3 capsule per folie (1 capsulă per compartiment pentru Săptămâna 1) și 7 folii blister cu 6 capsule per folie (2 capsule per compartiment pentru Săptămâna 2).

Ambalajul pentru 4 săptămâni de tratament conține în total 252 de capsule. Sunt 14 x 2-zile folii blister, fiecare conținând 18 capsule (3 capsule per compartiment).

Foliile blister din ambalajul pentru faza de inițiere a tratamentului de 2 săptămâni și ambalajul pentru 4 săptămâni de tratament de întreținere sunt însemnate fiecare cu următoarele simboluri, pentru a vă aminti să luați o doză de trei ori pe zi:

 (răsărit; doza de dimineață)  (soare; doza din timpul zilei) și  (noapte; doza de seară).

Flaconul conține 270 de capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals 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

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 Pharmaceuticals 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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Prospect: Informații pentru utilizator
Esbriet 267 mg comprimate filmate
Esbriet 534 mg comprimate filmate
Esbriet 801 mg comprimate filmate
pirfenidonă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Esbriet și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Esbriet
3. Cum să luați Esbriet
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Esbriet
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Esbriet și pentru ce se utilizează

Esbriet conține substanța activă pirfenidonă și se utilizează pentru tratamentul fibrozei pulmonare idiopatie (FPI) la adulți.

FPI este o afecțiune în care țesuturile din plămâni se inflamează și se cicatrizează în timp și, din această cauză, respirația profundă devine dificilă. Acest lucru îngreunează funcționarea corectă a plămânilor dumneavoastră. Esbriet contribuie la reducerea cicatrizării și inflamării de la nivelul plămânilor și vă ajută să respirați mai bine.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Esbriet

Nu luați Esbriet

- dacă sunteți alergic la pirfenidonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă ați dezvoltat în trecut angioedem la administrarea de pirfenidonă, inclusiv simptome cum sunt umflare a feței, buzelor și/sau limbii, care pot fi asociate cu dificultăți de respirație sau respirație șuierătoare
- dacă luați un medicament numit fluvoxamină (utilizat pentru tratamentul depresiei și al tulburării obsesiv-compulsive [TOC])
- dacă aveți boală severă sau în stadiu terminal a ficatului
- dacă aveți boală severă sau în stadiu terminal a rinichilor, care necesită dializă.

Dacă vă încadrați în oricare dintre situațiile de mai sus, nu luați Esbriet. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Esbriet, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului

- Puteți deveni mai sensibil la lumina soarelui (reacție de fotosensibilitate) atunci când luați Esbriet. Evitați soarele (inclusiv lămpile solare) în timp ce luați Esbriet. Utilizați cremă de protecție solară în fiecare zi și acoperiți-vă brațele, picioarele și capul pentru a reduce expunerea la lumina soarelui (vezi pct. 4: Reacții adverse posibile).
- Nu trebuie să luați alte medicamente, cum sunt antibiotice din grupa tetraciclinelor (cum este doxiciclina), care vă pot face mai sensibil la lumina soarelui.
- Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme cu rinichii.
- Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme ușoare până la moderate la nivelul ficatului.
- Trebuie să opriți fumatul înaintea și în timpul tratamentului cu Esbriet. Fumatul poate reduce efectul Esbriet.
- Esbriet poate determina amețeli și oboseală. Aveți grijă dacă trebuie să luați parte la activități în care trebuie să dați dovadă de vigilență și coordonare.
- Esbriet poate determina pierdere în greutate. Medicul vă va monitoriza greutatea în timp ce veți lua acest medicament.
- În asociere cu tratamentul cu Esbriet au fost raportate sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și reacție la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). Opriți tratamentul cu Esbriet și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele asociate acestor reacții cutanate grave descrise la pct. 4.

Esbriet poate determina probleme grave ale ficatului și unele cazuri pot fi letale. Va trebui să vi se efectueze o analiză de sânge înainte de a începe să luați Esbriet și la intervale lunare în primele 6 luni, iar apoi la fiecare 3 luni în timp ce luați acest medicament, pentru a verifica dacă ficatul dumneavoastră funcționează corespunzător. Este important să vi se efectueze cu regularitate aceste analize de sânge atât timp cât luați Esbriet.

Copii și adolescenți

Nu administrați Esbriet copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

Esbriet împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Acest lucru este important în special dacă luați următoarele medicamente, întrucât acestea pot modifica efectul Esbriet.

Medicamente care pot accentua reacțiile adverse la Esbriet:

- enoxacină (un tip de antibiotic)
- ciprofloxacina (un tip de antibiotic)
- amiodaronă (utilizată în tratamentul anumitor tipuri de boală a inimii)
- propafenonă (utilizată în tratamentul anumitor tipuri de boală a inimii)
- fluvoxamină (utilizată în tratamentul depresiei și al tulburării obsesiv-compulsive (TOC)).

Medicamente care pot reduce eficacitatea Esbriet:

- omeprazol (utilizat în tratamentul unor afecțiuni cum sunt indigestie, boală de reflux gastroesofagian)
- rifampicină (un tip de antibiotic).

Esbriet împreună cu alimente și băuturi

Nu beți suc de grepfrut în timpul administrării acestui medicament. Grepfrutul poate împiedica Esbriet să acționeze în mod corespunzător.

Sarcina și alăptarea

Ca măsură de precauție, este de preferat să evitați să utilizați Esbriet dacă sunteți gravidă, intenționați să rămâneți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, deoarece riscurile posibile pentru făt nu sunt cunoscute.

Dacă alăptați sau planificați să alăptați, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Esbriet. Deoarece nu se cunoaște dacă Esbriet trece în laptele matern la om, medicul dumneavoastră va discuta despre riscurile și beneficiile administrării acestui medicament în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă resimțiți amețeli sau oboseală după ce ați luat Esbriet.

Esbriet conține sodiu

Esbriet conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic “nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Esbriet

Tratamentul cu Esbriet trebuie inițiat și supravegheat de către un medic specialist cu experiență în diagnosticarea și tratamentul FPI.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicamentul dumneavoastră vă va fi administrat în doze crescătoare, după cum urmează:

- în primele 7 zile, luați o doză de 267 mg (1 comprimat de culoare galbenă), de 3 ori pe zi împreună cu alimente (în total 801 mg/zi)
- între ziua 8 și ziua 14, luați o doză de 534 mg (2 comprimate de culoare galbenă sau 1 comprimat de culoare portocalie), de 3 ori pe zi împreună cu alimente (în total 1602 mg/zi)
- începând cu ziua 15 (întreținere), luați o doză de 801 mg (3 comprimate de culoare galbenă sau 1 comprimat de culoare maro), de 3 ori pe zi împreună cu alimente (în total 2403 mg/zi).

Doza zilnică recomandată de Esbriet pentru tratamentul de întreținere este 801 mg (3 comprimate de culoare galbenă sau 1 comprimat de culoare maro) de trei ori pe zi, administrată împreună cu alimente, în total 2403 mg/zi.

Înghițiți comprimatele întregi cu un pahar cu apă, în timpul mesei sau după masă, pentru a reduce riscul de reacții adverse cum sunt greață (senzație de rău) și amețeli. Dacă simptomele continuă, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Reducerea dozei ca urmare a apariției reacțiilor adverse

Medicul dumneavoastră vă poate reduce doza dacă manifestați reacții adverse, cum sunt probleme la nivelul stomacului, orice reacții la nivelul pielii apărute în urma expunerii la lumina soarelui sau lămpile solare sau modificări semnificative ale valorilor enzimelor ficatului.

Dacă luați mai mult Esbriet decât trebuie

Contactați imediat medicul dumneavoastră, farmacistul sau serviciul de urgență al celui mai apropiat spital dacă ați luat mai multe comprimate decât trebuie și luați medicamentul cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Esbriet

Dacă uitați o doză, luați-o imediat ce vă aduceți aminte. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Fiecare doză trebuie administrată la interval de cel puțin 3 ore. Nu luați mai multe comprimate într-o zi decât doza zilnică prescrisă.

Dacă încetați să luați Esbriet

În unele situații, medicul dumneavoastră vă va sfătui să încetați să luați Esbriet. Dacă, indiferent de motiv, trebuie să încetați să luați Esbriet mai mult de 14 zile consecutive, medicul dumneavoastră vă va reiniția tratamentul cu o doză de 267 mg de 3 ori pe zi, crescând treptat doza la 801 mg de 3 ori pe zi.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Oprți administrarea Esbriet și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre următoarele simptome sau semne

- Umflare la nivelul feței, buzelor și/sau limbii, mâncărime, urticarie, dificultate la respirație sau respirație șuierătoare sau senzație de slăbiciune, acestea fiind semne de angioedem, o reacție alergică gravă sau șoc anafilactic.
- Îngălbenire a ochilor sau a pielii sau urina închisă la culoare, posibil însoțită de mâncărimi ale pielii, durere în partea superioară dreaptă a stomacului (abdomen), pierdere a poftei de mâncare, sângerare sau apariția de vânătăi mai rapid decât în mod normal sau senzație de oboseală. Acestea pot fi semne ale unei funcții hepatice anormale și pot indica afecțiuni hepatice, reprezentând o reacție adversă mai puțin frecventă la Esbriet.
- Pete roșiatice plate sau zone circulare pe trunchi, adesea cu vezicule în centru, exfoliere a pielii, ulcerări la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții grave pe piele pot fi precedate de febră și de simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson sau necroliza epidermică toxică).
- Erupție extinsă pe piele, temperatură mare a corpului și noduli limfatici măriți (sindrom DRESS sau sindrom de hipersensibilitate la medicament).

Alte reacții adverse pot include

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă prezentați orice reacții adverse.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- infecții ale gâtului sau ale căilor respiratorii care duc la plămâni și/sau sinuzită
- greață (senzație de rău)
- probleme la nivelul stomacului, cum sunt reflux de acid, vărsături și senzație de constipație
- diaree
- indigestie sau disconfort la nivelul stomacului
- pierdere în greutate
- scăderea poftei de mâncare
- dificultăți de somn
- oboseală
- amețeli
- dureri de cap
- scurtare a respirației
- tuse
- articulații dureroase/dureri articulare.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecții ale vezicii urinare
- senzație de somnolență
- modificări ale gustului
- bufeuri

- probleme la nivelul stomacului, cum sunt senzație de balonare, disconfort și dureri abdominale, senzație de arsură în capul pieptului și flatulență
- analize de sânge care pot indica valori crescute ale enzimelor ficatului
- reacții pe piele după expunerea la soare sau utilizarea lămpilor solare
- probleme la nivelul pielii, cum sunt mâncărime a pielii, înroșire a pielii sau piele de culoare roșiatică, uscăciune a pielii, erupție trecătoare pe piele
- dureri musculare
- senzație de slăbiciune sau de lipsă de energie
- dureri în piept
- arsuri solare.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- valori scăzute ale sodiului în sânge. Acestea pot cauza dureri de cap, amețeli, stare de confuzie, slăbiciune, crampe musculare sau greață și vărsături.
- analize de sânge care pot indica scăderea numărului globulelor albe din sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Esbriet

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului, pe blister și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Esbriet

Comprimat a 267 mg

Substanța activă este pirfenidonă. Fiecare comprimat filmat conține pirfenidonă 267 mg.

Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică (vezi pct. 2 “Esbriet conține sodiu”), povidonă K30, siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu.

Învelișul filmat este alcătuit din: alcool polivinilic, dioxid de titan (E171), macrogol 3350, talc, oxid galben de fer (E172).

Comprimat a 534 mg

Substanța activă este pirfenidonă. Fiecare comprimat filmat conține pirfenidonă 534 mg.

Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică (vezi pct. 2 “Esbriet conține sodiu”), povidonă K30, siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu.

Învelișul filmat este alcătuit din: alcool polivinilic, dioxid de titan (E171), macrogol 3350, talc, oxid galben de fer (E172) și oxid roșu de fer (E172).

Comprimat a 801 mg

Substanța activă este pirfenidonă. Fiecare comprimat filmat conține pirfenidonă 801 mg.

Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică (vezi pct. 2 “Esbriet conține sodiu”), povidonă K30, siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu.

Învelișul filmat este alcătuit din: alcool polivinilic, dioxid de titan (E171), macrogol 3350, talc, oxid roșu de fer (E172) și oxid negru de fer (E172).

Cum arată Esbriet și conținutul ambalajului

Comprimat a 267 mg

Comprimatele filmate de Esbriet 267 mg sunt comprimate ovale, biconvexe, de culoare galbenă, inscripționate cu „PFD”.

Ambalajele tip flacon conțin un flacon care conține 90 comprimate filmate sau două flacoane conținând fiecare 90 comprimate (180 comprimate în total).

Ambalajele tip blister conțin 21, 42, 84 sau 168 comprimate filmate, iar ambalajele multiple conțin 63 (ambalaj pentru faza de inițiere a tratamentului cu durată de 2 săptămâni 21+42) sau 252 (ambalaj pentru faza de întreținere a tratamentului 3x84) comprimate filmate.

Comprimat a 534 mg

Comprimatele filmate de Esbriet 534 mg sunt comprimate ovale, biconvexe, de culoare portocalie, inscripționate cu „PFD”.

Ambalajele tip flacon conțin un flacon cu 21 de comprimate sau un flacon cu 90 comprimate.




Comprimat a 801 mg

Comprimatele filmate de Esbriet 801 mg sunt comprimate ovale, biconvexe, de culoare maro, inscripționate cu „PFD”.

Ambalajele tip flacon conțin un flacon cu 90 de comprimate filmate.

Ambalajele tip blister conțin 84 comprimate filmate, iar ambalajul multiplu conține 252 comprimate filmate (ambalaj pentru faza de întreținere 3x84).

Foliile blister pentru comprimatele de 801 mg sunt însemnate fiecare cu următoarele simboluri și numele abreviate ale zilei, pentru a vă aminti să luați o doză de trei ori pe zi:

 (răsărit; doza de dimineață)  (soare; doza din timpul zilei) și  (noapte; doza de seară).

Lu. Ma. Mi. Jo. Vi. Sâ. Du.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

Italia

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.