

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ofev 100 mg cápsulas blandas  
Ofev 150 mg cápsulas blandas

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

### Ofev 100 mg cápsulas blandas

Una cápsula blanda contiene 100 mg de nintedanib (como esilato).

#### Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula blanda de 100 mg contiene 1,2 mg de lecitina de soja.

### Ofev 150 mg cápsulas blandas

Una cápsula blanda contiene 150 mg de nintedanib (como esilato).

#### Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula blanda de 150 mg contiene 1,8 mg de lecitina de soja.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula blanda (cápsula).

### Ofev 100 mg cápsulas blandas

Ofev 100 mg cápsulas blandas son cápsulas de gelatina blanda oblongas, opacas y de color melocotón, grabadas en un lado en color negro con el logotipo de la empresa Boehringer Ingelheim y “100”.

### Ofev 150 mg cápsulas blandas

Ofev 150 mg cápsulas blandas son cápsulas de gelatina blanda oblongas, opacas y de color marrón, grabadas en un lado en color negro con el logotipo de la empresa Boehringer Ingelheim y “150”.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Ofev está indicado en adultos para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

Ofev también está indicado en adultos para el tratamiento de otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo (ver sección 5.1).

Ofev está indicado en adultos para tratar la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES).

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el manejo de enfermedades para las que está aprobado Ofev.

#### Posología

La dosis recomendada es de 150 mg de nintedanib dos veces al día, administrado aproximadamente con 12 horas de diferencia.

La dosis diaria de 100 mg dos veces al día solo se recomienda en pacientes que no toleran la dosis diaria de 150 mg dos veces al día.

Si se olvida una dosis, la administración se debe reanudar a la dosis recomendada a la siguiente hora del programa establecido. Si se olvida una dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional. No se debe superar la dosis diaria máxima recomendada de 300 mg.

#### *Ajustes de la dosis*

Además del tratamiento sintomático si procede, el manejo de las reacciones adversas de Ofev (ver las secciones 4.4 y 4.8) puede incluir la reducción de la dosis y la interrupción temporal del tratamiento hasta que la reacción adversa específica haya alcanzado de nuevo niveles que permitan la continuación del tratamiento. El tratamiento con Ofev se puede reanudar a la dosis completa (150 mg dos veces al día) o a una dosis reducida (100 mg dos veces al día). Si un paciente no tolera 100 mg dos veces al día, el tratamiento con Ofev se debe suspender.

Si la diarrea, las náuseas y/o los vómitos persisten a pesar de un tratamiento de apoyo adecuado (que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. El tratamiento se puede reanudar a una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o a la dosis completa (150 mg dos veces al día). En caso de diarrea, náuseas y/o vómitos intensos persistentes a pesar del tratamiento sintomático, se debe suspender el tratamiento con Ofev (ver sección 4.4).

En caso de interrumpir el tratamiento debido al aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) o la alanina aminotransferasa (ALT) por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), una vez que las transaminasas hayan recuperado los valores basales, el tratamiento con Ofev se puede reanudar a una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que posteriormente podrá aumentarse a la dosis completa (150 mg dos veces al día) (ver las secciones 4.4 y 4.8).

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años)*

No se observaron diferencias globales en la seguridad y la eficacia en pacientes de edad avanzada. *A priori*, no es necesario un ajuste de la dosis en función de la edad del paciente. Los pacientes con una edad igual o superior a 75 años pueden tener más probabilidades de necesitar una reducción de la dosis para tratar los efectos adversos (ver sección 5.2).

##### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (< 30 ml/min de aclaramiento de creatinina).

##### *Insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), la dosis recomendada de Ofev es de 100 mg dos veces al día con aproximadamente 12 horas de intervalo entre la administración de las dos dosis. En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), se debe considerar la interrupción o la suspensión del tratamiento para el manejo de las reacciones adversas. La seguridad y la eficacia de nintedanib no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B y C. No se recomienda tratar con Ofev a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) y grave (Child Pugh C) (ver sección 5.2).

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ofev en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

##### Forma de administración

Ofev se administra por vía oral. Las cápsulas se deben tomar con alimentos, y tragarse enteras con agua, sin masticarlas ni partirlas.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Embarazo (ver sección 4.6).
- Hipersensibilidad a nintedanib, a los cacahuetes, a la soja o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trastornos gastrointestinales

##### *Diarrea*

En los ensayos clínicos (ver sección 5.1), la diarrea fue la reacción adversa gastrointestinal más frecuente descrita (ver sección 4.8). En la mayoría de los pacientes, la reacción adversa fue de intensidad leve a moderada y se produjo en los primeros 3 meses de tratamiento.

En el periodo de poscomercialización, se han notificado casos graves de diarrea causantes de deshidratación y trastornos electrolíticos. Se debe tratar a los pacientes en cuanto aparezcan los primeros síntomas con una adecuada hidratación y la administración de medicamentos antidiarreicos, como la loperamida y puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Ofev puede reanudarse a una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o a la dosis completa (150 mg dos veces al día). Si se produce una diarrea grave y persistente a pesar de seguir un tratamiento sintomático, el tratamiento con Ofev se debe suspender.

##### *Náuseas y vómitos*

Las náuseas y los vómitos fueron reacciones adversas gastrointestinales descritas con frecuencia (ver sección 4.8). En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el episodio presentó una intensidad de leve a moderada. En ensayos clínicos, las náuseas dieron lugar a la suspensión del tratamiento con Ofev en hasta el 2,1 % de los pacientes y los vómitos dieron lugar a la suspensión del tratamiento con Ofev en hasta el 1,4 % de los pacientes.

Si los síntomas persisten a pesar de recibir un tratamiento de soporte adecuado (incluido un tratamiento antiemético), puede que sea necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. El tratamiento puede reanudarse a una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o a la dosis completa (150 mg dos veces al día). Si persisten los síntomas graves, el tratamiento con Ofev se debe suspender.

#### Función hepática

La seguridad y la eficacia de Ofev no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C). Por lo tanto, el tratamiento con Ofev no se recomienda en dichos pacientes (ver sección 4.2). Teniendo en cuenta el aumento de la exposición, el riesgo de reacciones adversas puede aumentar en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A). Los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) deben recibir tratamiento con una dosis reducida de Ofev (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Se han observado casos de daño hepático inducido por el fármaco con el tratamiento con nintedanib, incluido daño hepático grave con desenlace mortal. La mayoría de los episodios hepáticos ocurren en los tres primeros meses de tratamiento. Por lo tanto, los niveles de transaminasas hepáticas y bilirrubina se deben evaluar antes de iniciar el tratamiento con Ofev y durante el primer mes de tratamiento con Ofev. Después, se debe controlar a los pacientes a intervalos regulares durante los siguientes dos meses de tratamiento y de ahí en adelante de forma periódica, por ejemplo, en cada visita del paciente o siempre que esté clínicamente indicado.

Los aumentos de las enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina (FA) en sangre, gamma-glutamiltransferasa (GGT), ver sección 4.8) y de la bilirrubina fueron reversibles en la mayoría de los casos al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. Si se detectan aumentos de las transaminasas (AST o ALT) > 3 veces el LSN, se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Ofev, así como vigilar al paciente de forma estrecha. Una vez que las transaminasas han recuperado los valores basales, el tratamiento con Ofev se puede reanudar a la dosis completa (150 mg dos veces al día) o reiniciar a una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que después se podrá aumentar a la

dosis completa (ver sección 4.2). Si se detecta algún aumento en las pruebas hepáticas asociado a signos o síntomas clínicos de daño hepático, como es la ictericia, el tratamiento con Ofev se debe suspender de forma permanente. Asimismo, es preciso investigar otras posibles causas de los aumentos de las enzimas hepáticas.

Los pacientes con bajo peso corporal (< 65 kg), raza asiática y las mujeres tienen un mayor riesgo de aumento de las enzimas hepáticas. La exposición a nintedanib aumentó de manera lineal con la edad del paciente, lo cual puede también aumentar el riesgo de presentar un aumento de las enzimas hepáticas (ver sección 5.2). Se recomienda realizar un control estrecho en pacientes con estos factores de riesgo.

#### Función renal

Se han notificado casos de insuficiencia/fallo renal, algunos de ellos con un desenlace mortal, con el uso de nintedanib (ver sección 4.8).

Los pacientes deben ser controlados durante el tratamiento con nintedanib, con especial atención aquellos pacientes que presenten factores de riesgo para insuficiencia/fallo renal. En caso de insuficiencia/fallo renal, se debe considerar el ajuste del tratamiento (ver sección 4.2, Ajustes de la dosis).

#### Hemorragia

La inhibición del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) puede estar asociada a un aumento del riesgo de hemorragia.

Los pacientes con riesgo conocido de presentar sangrado, incluidos los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que recibían una dosis completa de anticoagulante, no se incluyeron en los ensayos clínicos. Se han notificado episodios de sangrado no graves y graves, algunos de ellos mortales, en el periodo de poscomercialización (incluidos pacientes con o sin tratamiento anticoagulante u otros medicamentos que podrían causar sangrado). Por lo tanto, estos pacientes solo deben ser tratados con Ofev si los beneficios esperados superan el riesgo potencial.

#### Episodios tromboembólicos arteriales

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o ictus se excluyeron de los ensayos clínicos.

En los ensayos clínicos, los episodios tromboembólicos arteriales se describieron con poca frecuencia (2,5 % con Ofev frente al 0,7 % con placebo en los ensayos INPULSIS; 0,9 % con Ofev frente al 0,9 % con placebo en el ensayo INBUILD; 0,7 % con Ofev frente al 0,7 % con placebo en el ensayo SENSCIS). En los ensayos INPULSIS, el porcentaje de pacientes que sufrió un infarto de miocardio fue mayor en el grupo tratado con Ofev (1,6 %) que en el grupo tratado con placebo (0,5 %), mientras que los efectos adversos que reflejaban una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre los grupos de Ofev y de placebo. En el ensayo INBUILD, se observó infarto de miocardio con una frecuencia baja: 0,9 % con Ofev y 0,9 % con placebo. En el ensayo SENSCIS, se observó infarto de miocardio con una baja frecuencia en el grupo de placebo (0,7 %) y no se observó en el grupo de Ofev. Se deben tomar las debidas precauciones cuando se trate a pacientes con un alto riesgo cardiovascular, incluida una enfermedad de las arterias coronarias conocida. En pacientes que desarrollan signos o síntomas de isquemia miocárdica aguda, se debe valorar la necesidad de interrumpir el tratamiento.

#### Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Ofev, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

#### Tromboembolismo venoso

En los ensayos clínicos, no se observó ningún aumento del riesgo de sufrir tromboembolismo venoso en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes pueden presentar un riesgo más alto de sufrir episodios tromboembólicos.

### Perforaciones gastrointestinales y colitis isquémica

En los ensayos clínicos, la frecuencia de los casos de perforación fue de hasta el 0,3 % en ambos grupos de tratamiento. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes pueden presentar un riesgo más alto de sufrir perforaciones gastrointestinales. Se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales y casos de colitis isquémica, algunos de ellos mortales, durante el periodo de poscomercialización. Se deben tomar las debidas precauciones cuando se trate a pacientes que se hayan sometido anteriormente a una cirugía abdominal, tengan antecedentes de úlceras pépticas o enfermedad diverticular o reciban tratamiento concomitante con corticosteroides o AINEs. El tratamiento con Ofev se debe iniciar como mínimo 4 semanas después de una cirugía abdominal. El tratamiento con Ofev se debe suspender de forma permanente en el caso de pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal o una colitis isquémica. De forma excepcional, se puede reanudar el tratamiento con Ofev tras la resolución completa de la colitis isquémica y tras una evaluación meticulosa del estado del paciente y de otros factores de riesgo.

### Hipertensión

La administración de Ofev puede aumentar la tensión arterial. La tensión arterial sistémica se debe medir de forma periódica y siempre que esté indicado clínicamente.

### Hipertensión pulmonar

Los datos sobre el uso de Ofev en pacientes con hipertensión pulmonar son limitados. Los pacientes con hipertensión pulmonar significativa (índice cardiaco  $\leq 2 \text{ l/min/m}^2$  o epoprostenol/treprostinal parenteral o insuficiencia cardiaca derecha significativa) fueron excluidos de los ensayos INBUILD y SENSCIS. Ofev no debe usarse en pacientes con hipertensión pulmonar grave. Se recomienda una vigilancia estrecha en pacientes con hipertensión pulmonar leve y moderada.

### Complicaciones en la cicatrización de las heridas

En los ensayos clínicos, no se observó un aumento de la frecuencia de complicaciones en la cicatrización de las heridas. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, nintedanib puede dificultar la cicatrización de las heridas. No se realizaron estudios específicos para evaluar el efecto de nintedanib sobre la curación de las heridas. Así pues, el tratamiento con Ofev solo se debe iniciar o, en el caso de una interrupción perioperatoria, reanudar basándose en la evaluación clínica de una adecuada cicatrización de las heridas.

### Administración conjunta con pirfenidona

En un estudio farmacocinético específico, se investigó el tratamiento conjunto de nintedanib con pirfenidona en pacientes con FPI. De acuerdo con estos resultados, no existe evidencia de una interacción farmacocinética relevante entre nintedanib y pirfenidona cuando se administran en combinación (ver sección 5.2). Dada la similitud de los perfiles de seguridad de ambos medicamentos, cabe prever reacciones adversas aditivas, incluidas reacciones adversas gastrointestinales y hepáticas. No se ha establecido el balance beneficio-riesgo del tratamiento conjunto con pirfenidona.

### Efecto en el intervalo QT

En el programa de ensayos clínicos realizados, no se observó ninguna evidencia de una prolongación del intervalo QT al administrar nintedanib (ver sección 5.1). Como se sabe que algunos otros inhibidores de la tirosina cinasa ejercen un efecto sobre el intervalo QT, se debe tomar precaución cuando se administre nintedanib a pacientes que puedan desarrollar una prolongación del intervalo QTc.

### Reacción alérgica

Se sabe que los productos alimenticios con soja provocan reacciones alérgicas, incluido un choque anafiláctico grave en personas con alergia a la soja. Los pacientes con una alergia conocida a la proteína del cacahuete presentan un mayor riesgo de desarrollar reacciones graves a los preparados de soja.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Glicoproteína-P (gp-P)

Nintedanib es un sustrato de la gp-P (ver sección 5.2). La administración conjunta con ketoconazol, un potente inhibidor de la gp-P, aumentó la exposición a nintedanib 1,61 veces basándose en el AUC y 1,83 veces basándose en la  $C_{max}$  en un estudio específico de interacción farmacológica. En un estudio de interacción farmacológica con rifampicina, un potente inductor de la gp-P, la exposición a nintedanib disminuyó al 50,3 % basándose en el AUC y al 60,3 % basándose en la  $C_{max}$  en la administración conjunta con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib en monoterapia. Si se administran de forma conjunta con Ofev, los inhibidores potentes de la gp-P (por ejemplo, ketoconazol, eritromicina o ciclosporina) pueden aumentar la exposición a nintedanib. En tales casos, es preciso controlar estrechamente a los pacientes para evaluar la tolerabilidad a nintedanib. El tratamiento de las reacciones adversas puede requerir la interrupción, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Ofev (ver sección 4.2).

Los inductores potentes de la gp-P (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína y la hierba de San Juan) pueden disminuir la exposición a nintedanib. En este caso se debe valorar la selección de un medicamento concomitante alternativo que no tenga potencial de inducción de la gp-P o en el que dicho potencial sea mínimo.

### Enzimas del citocromo (CYP)

Tan solo una pequeña proporción de la biotransformación de nintedanib se produce a través de las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la porción de ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202, no inhibieron ni indujeron las enzimas CYP en estudios preclínicos con animales (ver sección 5.2). Así pues, se considera que hay pocas probabilidades de que se produzcan interacciones farmacológicas con nintedanib basándose en el metabolismo del CYP.

### Administración conjunta con otros medicamentos

La administración conjunta de nintedanib con anticonceptivos hormonales orales no alteró la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales orales de forma significativa (ver sección 5.2).

La administración conjunta de nintedanib y bosentán no alteró la farmacocinética de nintedanib (ver sección 5.2).

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil / anticoncepción

Nintedanib puede causar daño fetal en humanos (ver sección 5.3). Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que estén siendo tratadas con Ofev que eviten quedarse embarazadas mientras reciban dicho tratamiento y que utilicen métodos anticonceptivos altamente efectivos al inicio del tratamiento, durante el mismo y al menos 3 meses después de la última dosis de Ofev. Nintedanib no afecta de manera relevante a la exposición plasmática de etinilestradiol y levonorgestrel (ver sección 5.2). La eficacia de los anticonceptivos hormonales orales puede verse reducida por los vómitos y/o la diarrea u otras situaciones en las que la absorción pueda verse afectada. Se debe advertir a las mujeres que tomen anticonceptivos hormonales orales y que experimenten estas situaciones que utilicen un método anticonceptivo alternativo altamente efectivo.

### Embarazo

No existe información sobre el uso de Ofev en mujeres embarazadas, pero los estudios preclínicos de este principio activo en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como nintedanib puede causar daño fetal también en humanos, no se debe utilizar durante el embarazo (ver sección 4.3) y se deben realizar pruebas de embarazo antes y durante el tratamiento con Ofev, según proceda.

Se debe aconsejar a las pacientes que informen a su médico o farmacéutico si se quedan embarazadas durante el tratamiento con Ofev.

Si una paciente se queda embarazada mientras está recibiendo tratamiento con Ofev, se debe suspender el tratamiento y la paciente debe recibir la información correspondiente sobre el riesgo potencial que existe para el feto.

#### Lactancia

No se dispone de información relativa a la excreción de nintedanib y sus metabolitos en la leche materna.

Los estudios preclínicos mostraron que pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ( $\leq 0,5\%$  de la dosis administrada) se excretaban en la leche de las ratas lactantes. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/ lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Ofev.

#### Fertilidad

Basándose en las investigaciones preclínicas, no hay evidencia de que afecte a la fertilidad masculina (ver sección 5.3). Teniendo en cuenta los estudios de toxicidad subcrónica y crónica, no hay evidencia de que la fertilidad femenina en ratas se vea afectada a un nivel de exposición sistémica similar al de la dosis humana máxima recomendada de 150 mg dos veces al día (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Ofev sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se aconsejará a los pacientes que tomen las debidas precauciones cuando conduzcan o utilicen máquinas si están siguiendo un tratamiento con Ofev.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos y durante la experiencia de poscomercialización, las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) asociadas al uso de nintedanib descritas con más frecuencia incluyeron diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, apetito disminuido, pérdida de peso y aumento de las enzimas hepáticas.

Para obtener información sobre el manejo de reacciones adversas específicas, ver sección 4.4.

#### Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 incluye un resumen de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y la categoría de frecuencia usando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1:** Resumen de las RAMs por categoría de frecuencia

Término preferido del sistema de clasificación de órganos	Fibrosis pulmonar idiopática	Frecuencia	
		Otras EPI fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo	Enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Trombocitopenia	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Pérdida de peso	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Apetito disminuido	Frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Deshidratación	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Infarto de miocardio	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos vasculares</b>			

Sangrado (ver sección 4.4)	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Hipertensión	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Aneurismas y disecciones arteriales	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Pancreatitis	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Colitis	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			
Daño hepático inducido por el fármaco	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Aumento de las enzimas hepáticas	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)	Frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST)	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Aumento de la gamma-glutamil-transferasa (GGT)	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Hiperbilirrubinemia	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Aumento de la fosfatasa alcalina (FA) en sangre	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Erupción	Frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Prurito	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Alopecia	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
Insuficiencia renal (ver sección 4.4)	Frecuencia no conocida	Poco frecuente	Poco frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	Frecuente	Frecuente	Frecuente

### Descripción de reacciones adversas específicas

#### *Diarrea*

En los ensayos clínicos (ver sección 5.1), la diarrea fue el acontecimiento gastrointestinal más frecuente notificado. En la mayoría de los pacientes, el episodio fue de intensidad leve a moderada. Más de dos tercios de los pacientes que sufrieron diarrea describieron que ésta había aparecido por primera vez durante los primeros tres meses de tratamiento. En la mayoría de los pacientes, los episodios se trataron con un tratamiento antidiarreico, una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4). En la Tabla 2 se muestra una descripción general de los episodios de diarrea notificados en los ensayos clínicos:

**Tabla 2: Diarrea en los ensayos clínicos a lo largo de 52 semanas**

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev
Diarrea	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Diarrea grave	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
Diarrea que da lugar a la reducción de la dosis de Ofev	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
Diarrea que da lugar a la suspensión de Ofev	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

#### *Aumento de las enzimas hepáticas*

En los ensayos INPULSIS, el aumento de las enzimas hepáticas (ver sección 4.4) se describió en el 13,6 % frente al 2,6 % de los pacientes tratados con Ofev y placebo, respectivamente. En el ensayo INBUILD, se notificó aumento de las enzimas hepáticas en el 22,6 % frente al 5,7 % de los pacientes tratados con Ofev y placebo, respectivamente. En el ensayo SENS CIS, se notificó aumento de las enzimas hepáticas en el 13,2 % frente al 3,1 % de los pacientes tratados con Ofev y placebo, respectivamente. Los aumentos de las enzimas hepáticas fueron reversibles y no estuvieron asociados a una enfermedad hepática clínicamente manifiesta.

Para obtener más información sobre las poblaciones especiales y sobre las medidas y ajustes de dosis recomendados en caso de diarrea y aumento de las enzimas hepáticas, ver las secciones 4.4 y 4.2 respectivamente.

#### *Sangrado*

En los ensayos clínicos, la frecuencia de pacientes que experimentaron sangrado fue ligeramente mayor en los pacientes tratados con Ofev o similar entre los grupos de tratamiento (10,3 % con Ofev frente al 7,8 % con placebo en los ensayos INPULSIS; 11,1 % con Ofev frente al 12,7 % con placebo en el ensayo INBUILD; 11,1 % con Ofev frente al 8,3 % con placebo en el ensayo SENS CIS). El acontecimiento de sangrado notificado más frecuente fue epistaxis no grave. Se produjeron acontecimientos de sangrado graves con una frecuencia baja en los dos grupos de tratamiento (1,3 % con Ofev frente al 1,4 % con placebo en los ensayos INPULSIS; 0,9 % con Ofev frente al 1,5 % con placebo en el ensayo INBUILD; 1,4 % con Ofev frente al 0,7 % con placebo en el ensayo SENS CIS). Los acontecimientos de sangrado del periodo de poscomercialización afectan, entre otros, al aparato gastrointestinal, al aparato respiratorio y al sistema nervioso central, siendo los más frecuentes los acontecimientos gastrointestinales (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

#### **4.9 Sobredosis**

No hay ningún antídoto ni tratamiento específico en el caso de producirse una sobredosis de Ofev. Dos pacientes del programa de oncología presentaron una sobredosis de un máximo de 600 mg dos veces al día durante un máximo de ocho días. Las reacciones adversas observadas coincidieron con el perfil de seguridad conocido de nintedanib, es decir, aumento de las enzimas hepáticas y síntomas gastrointestinales. Ambos pacientes se recuperaron de estas reacciones adversas. En los ensayos INPULSIS, un paciente se expuso de forma accidental a una dosis de 600 mg al día durante un total de 21 días. Durante el período de dosificación incorrecta, se produjo y se resolvió un efecto adverso no grave (rinofaringitis), pero no se informó de la aparición de otros episodios. En el caso de producirse una sobredosis, es preciso interrumpir el tratamiento e iniciar las medidas de apoyo generales que resulten adecuadas.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína cinasa, código ATC: L01XE31.

##### Mecanismo de acción

Nintedanib es un inhibidor de molécula pequeña de la tirosina cinasa, incluidos los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR)  $\alpha$  y  $\beta$ , los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) 1-3 y los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) 1-3. Además, nintedanib inhibe las cinasas Lck (proteína tirosina cinasa específica de los linfocitos), Lyn (proteína tirosina cinasa lyn), Src (proteína tirosina cinasa proto-oncogénica Src) y CSF1R (receptor del factor estimulante de colonias de tipo 1). Nintedanib se une de forma competitiva al sitio de unión de adenosina trifosfato (ATP) de estas cinasas y bloquea las cascadas de señalización intracelular que se ha demostrado que participan en la patogenia de la remodelación del tejido fibrótico en las enfermedades pulmonares intersticiales.

##### Efectos farmacodinámicos

En los estudios *in vitro* con células humanas, se ha demostrado que nintedanib inhibe los procesos que se supone que participan en el inicio de la patogenia fibrótica, la liberación de mediadores profibróticos de las células monocíticas de sangre periférica y la polarización de los macrófagos a macrófagos activados de forma alternativa. Se ha demostrado que nintedanib inhibe los procesos fundamentales en la fibrosis de los órganos, la proliferación y la migración de los fibroblastos y la transformación al fenotipo de miofibroblasto activo y la secreción de matriz extracelular. En los estudios realizados en animales con múltiples modelos de FPI, ES/EPI-ES, EPI asociada a artritis reumatoide (AR) y otras fibrosis de órganos, nintedanib ha demostrado efectos antiinflamatorios y antifibróticos en el pulmón, la piel, el corazón, el riñón y el hígado. Nintedanib también ejerció actividad vascular. Redujo la apoptosis de las células endoteliales microvasculares dérmicas y atenuó la remodelación vascular pulmonar reduciendo la proliferación de las células de músculo liso vascular, el grosor de las paredes de los vasos pulmonares y el porcentaje de vasos pulmonares ocluidos.

## Eficacia clínica y seguridad

### *Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)*

La eficacia clínica de nintedanib se ha estudiado en pacientes con FPI en dos ensayos con diseño idéntico fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (INPULSIS-1 (1199.32) e INPULSIS-2 (1199.34)). Los pacientes con una CVF basal prevista inferior al 50 % o un factor de transferencia de monóxido de carbono (DLCO, corregido para la hemoglobina) prevista inferior al 30 % en el nivel basal se excluyeron de los ensayos. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 3:2 entre el tratamiento con Ofev 150 mg y el tratamiento con placebo dos veces al día durante 52 semanas.

La variable principal fue la pérdida anual de la capacidad vital forzada (CVF). Los criterios de valoración secundarios principales fueron el cambio respecto al valor basal en la puntuación obtenida a las 52 semanas en el Saint George's Respiratory Questionnaire (CRSG) y el tiempo hasta que se produjo la primera exacerbación aguda de la FPI.

#### Pérdida anual de la CVF

La pérdida anual de la CVF (en ml) se redujo significativamente en los pacientes que recibieron nintedanib en comparación con los pacientes que recibieron placebo. El efecto del tratamiento fue coincidente en ambos ensayos. Ver los resultados del estudio individual y conjunto en la Tabla 3.

**Tabla 3: Pérdida anual de la CVF (ml) en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado**

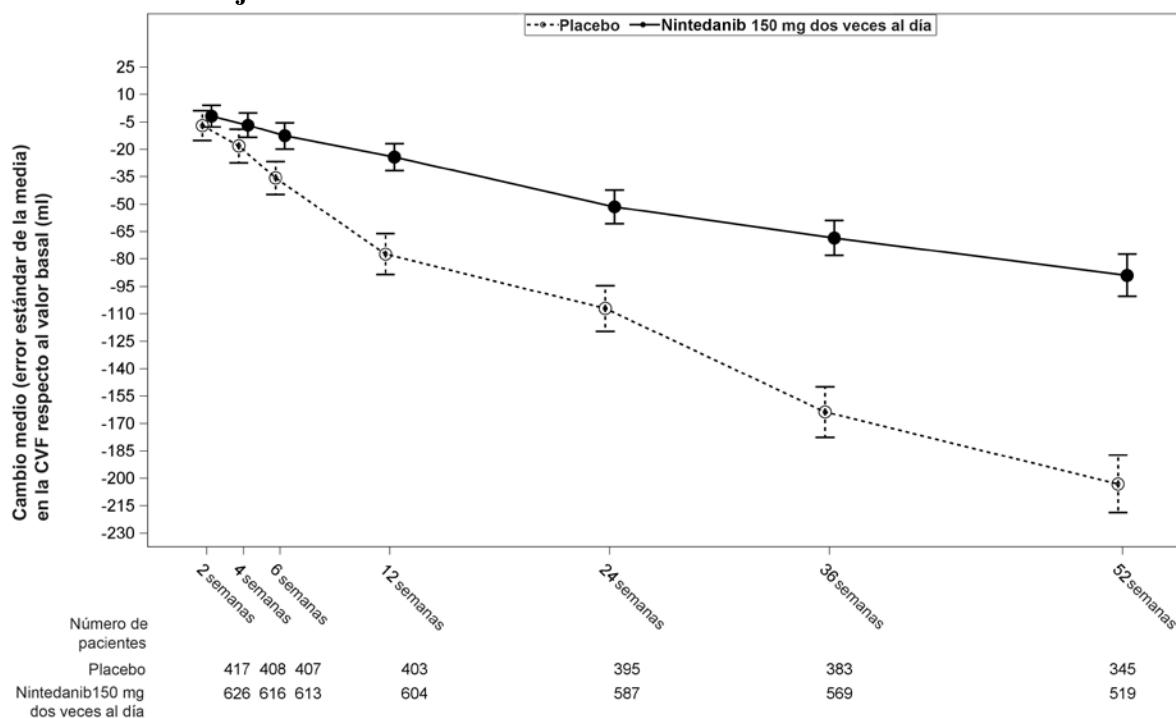
	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 conjuntos	
	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	204	309	219	329	423	638
Pérdida <sup>1</sup> (error estándar) en el transcurso de 52 semanas	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Comparación con el placebo						
Diferencia <sup>1</sup>		125,3		93,7		109,9
95 % de IC		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144,0)
valor p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

<sup>1</sup> Calculado basándose en un modelo de regresión de coeficientes aleatorios.  
IC: intervalo de confianza

En un análisis de sensibilidad que supuso que, en el caso de los pacientes en los que faltan datos en la semana 52, la pérdida de la CVF después del último valor observado sería la misma que en todos los pacientes tratados con placebo, la diferencia ajustada en la pérdida anual entre nintedanib y placebo fue de 113,9 ml/año (95 % de IC: 69,2, 158,5) en el ensayo INPULSIS-1 y de 83,3 ml/año (95 % de IC: 37,6, 129,0) en el ensayo INPULSIS-2.

Ver en la figura 1 la evolución del cambio respecto al valor basal a lo largo del tiempo en los dos grupos de tratamiento basándose en el análisis conjunto de los estudios INPULSIS-1 e INPULSIS-2.

**Figura 1:** Cambio medio (error estándar de la media (SEM)) respecto al valor basal (ml) observado en la CVF a lo largo del tiempo; estudios INPULSIS-1 e INPULSIS-2 conjuntos



bid = dos veces al día

#### Análisis de los pacientes que responden en términos de CVF

En ambos ensayos INPULSIS, la proporción de pacientes que respondieron en términos de CVF, definidos como los pacientes con una pérdida absoluta en la CVF prevista inferior al 5 % (un umbral indicador del aumento del riesgo de mortalidad en la FPI), fue significativamente más alta en el grupo tratado con nintedanib que en el grupo tratado con placebo. En los análisis que utilizaron un umbral conservador del 10 % se observaron resultados similares. Ver los resultados del estudio individual y conjunto en la Tabla 4.

**Tabla 4: Proporción de pacientes que respondieron en términos de CVF a las 52 semanas en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 Conjunto	
	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	204	309	219	329	423	638
<b>Umbral del 5 %</b>						
Número (%) de pacientes que respondieron en términos de CVF <sup>1</sup>	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Comparación con el placebo						
Cociente de posibilidades (odds ratio)		1,85		1,79		1,84
95 % de IC		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
valor p <sup>2</sup>		0,0010		0,0011		< 0,0001
<b>Umbral del 10 %</b>						
Número (%) de pacientes que respondieron en términos de CVF <sup>1</sup>	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Comparación con el placebo						
Cociente de posibilidades (odds ratio)		1,91		1,29		1,58
95 % de IC		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
valor p <sup>2</sup>		0,0007		0,1833		0,0007

<sup>1</sup> Los pacientes que responden son aquellos que no presentan una pérdida absoluta superior al 5 % o superior al 10 % en el % de CVF previsto, dependiendo del umbral y con una evaluación de la CVF a las 52 semanas.

<sup>2</sup> Basándose en una regresión logística.

#### Tiempo hasta la progresión (> 10 % de pérdida absoluta de la CVF prevista o muerte)

Desde el punto de vista estadístico, en ambos ensayos INPULSIS, el riesgo de progresión fue significativamente menor en los pacientes tratados con nintedanib que en los tratados con placebo. En el análisis conjunto, el cociente de riesgos (hazard ratio) fue de 0,60, lo que indica una reducción de un 40 % del riesgo de progresión en los pacientes tratados con nintedanib en comparación con los tratados con placebo.

**Tabla 5:** Frecuencia de pacientes con  $\geq 10\%$  de pérdida absoluta de la CVF prevista o muerte en el transcurso de 52 semanas y tiempo hasta la progresión en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 Conjunto	
	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número en riesgo	204	309	219	329	423	638
Pacientes con episodios, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Comparación con el placebo <sup>1</sup>						
valor p <sup>2</sup>		0,0001		0,0054		< 0,0001
Cociente de riesgos (hazard ratio) <sup>3</sup>		0,53		0,67		0,60
95 % de IC		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)

<sup>1</sup> Basándose en los datos recopilados durante un máximo de 372 días (52 semanas + 7 días de margen).

<sup>2</sup> Basándose en una prueba de orden logarítmico.

<sup>3</sup> Basándose en un modelo de regresión de Cox.

#### Cambio respecto al valor basal en la puntuación total del CRSG en la semana 52

En el análisis conjunto de los ensayos INPULSIS, el valor basal de la puntuación del CRSG fue de 39,51 en el grupo tratado con nintedanib y de 39,58 en el grupo tratado con placebo. El cambio medio calculado desde el valor basal hasta la semana 52 en la puntuación total del CRSG fue menor en el grupo tratado con nintedanib (3,53) que en el grupo tratado con placebo (4,96), con una diferencia entre los grupos de tratamiento de -1,43 (95 % de IC: -3,09, 0,23; p=0,0923). En conjunto, el efecto de nintedanib sobre la calidad de vida relacionada con la salud medida por la puntuación total del CRSG es moderado, lo que indica que empeora menos la situación que el placebo.

#### Tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la FPI

En el análisis conjunto de los ensayos INPULSIS, los pacientes que recibieron nintedanib presentaron un riesgo de una primera exacerbación aguda numéricamente menor que los que fueron tratados con placebo. Ver los resultados del estudio individual y conjunto en la Tabla 6.

**Tabla 6:** Frecuencia de pacientes con exacerbaciones agudas de la FPI en el transcurso de 52 semanas y análisis del tiempo hasta la primera exacerbación basándose en los episodios descritos por el investigador en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 conjuntos	
	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número en riesgo	204	309	219	329	423	638
Pacientes con episodios, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Comparación con el placebo <sup>1</sup>						
valor p <sup>2</sup>		0,6728		0,0050		0,0823
Cociente de riesgos (hazard ratio) <sup>3</sup>		1,15		0,38		0,64
95 % de IC		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)

<sup>1</sup> Basándose en los datos recopilados durante un máximo de 372 días (52 semanas + 7 días de margen).

<sup>2</sup> Basándose en una prueba de orden logarítmico.

<sup>3</sup> Basándose en un modelo de regresión de Cox.

En un análisis preespecificado de sensibilidad la frecuencia de pacientes con al menos una exacerbación adjudicada en el transcurso de 52 semanas fue inferior en el grupo tratado con nintedanib (1,9 % de los pacientes) que en el grupo tratado con placebo (5,7 % de los pacientes). El análisis del tiempo transcurrido hasta los episodios de exacerbación adjudicados que utilizó los datos conjuntos obtuvo un cociente de riesgos (hazard ratio) de 0,32 (95 % de IC: 0,16, 0,65; p=0,0010).

#### Análisis de supervivencia

En el análisis conjunto preespecificado de los datos de supervivencia de los ensayos INPULSIS, la mortalidad global en el transcurso de 52 semanas fue inferior en el grupo tratado con nintedanib (5,5 %) que en el grupo tratado con placebo (7,8 %). El análisis del tiempo transcurrido hasta la muerte dio lugar a un cociente de riesgos (hazard ratio) de 0,70 (95 % de IC: 0,43, 1,12; p=0,1399). Los resultados de todos los criterios de valoración de supervivencia (tales como la mortalidad durante el tratamiento o la mortalidad respiratoria) mostraron una diferencia numérica homogénea en favor de nintedanib.

**Tabla 7: Mortalidad por todas las causas en el transcurso de 52 semanas en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 conjunto	
	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número en riesgo	204	309	219	329	423	638
Pacientes con episodios, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
<b>Comparación con el placebo<sup>1</sup></b>						
valor p <sup>2</sup>		0,2880		0,2995		0,1399
Cociente de riesgos (hazard ratio) <sup>3</sup>		0,63		0,74		0,70
95 % de IC		(0,29, 1,36)		(0,40, 1,35)		(0,43, 1,12)

<sup>1</sup> Basándose en los datos recopilados durante un máximo de 372 días (52 semanas + 7 días de margen).

<sup>2</sup> Basándose en una prueba de orden logarítmico.

<sup>3</sup> Basándose en un modelo de regresión de Cox.

#### Tratamiento a largo plazo con Ofev en pacientes con FPI (INPULSIS-ON)

En un estudio de extensión abierto de Ofev se incluyó a 734 pacientes con FPI. Los pacientes que completaron el periodo de tratamiento de 52 semanas en un ensayo INPULSIS recibieron tratamiento abierto con Ofev en el ensayo de extensión INPULSIS-ON. La mediana del tiempo de exposición en los pacientes tratados con Ofev en los ensayos INPULSIS e INPULSIS-ON fue de 44,7 meses (intervalo 11,9-68,3). Entre los criterios de valoración exploratorios de la eficacia se encuentra la tasa anual de pérdida de la CVF durante 192 semanas, que fue de -135,1 (5,8) ml/año en todos los pacientes tratados y que fue consistente con la tasa anual de pérdida de la CVF en los pacientes tratados con Ofev en los ensayos de fase III INPULSIS (-113,6 ml al año). El perfil de acontecimientos adversos de Ofev en el ensayo INPULSIS-ON fue consistente con el observado en los ensayos de fase III INPULSIS.

#### Pacientes con FPI y afectación avanzada de la función pulmonar (INSTAGE)

INSTAGE fue un ensayo clínico prospectivo, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, multinacional y de grupos paralelos en pacientes con FPI y afectación avanzada de la función pulmonar (DLCO prevista ≤ 35 %) durante 24 semanas. Fueron tratados con Ofev en monoterapia 136 pacientes. El resultado de la variable principal mostró una reducción en la puntuación total del cuestionario respiratorio de St George (SGRQ) de -0,77 unidades en la semana 12, basada en el cambio medio ajustado respecto al valor basal. Una comparación post hoc demostró que la disminución de la CVF en estos pacientes fue consistente con la disminución de la CVF en los pacientes con enfermedad menos avanzada y tratados con Ofev en los ensayos INPULSIS de fase III.

El perfil de seguridad y tolerabilidad de Ofev en los pacientes con FPI y afectación avanzada de la función pulmonar fue consistente con el observado en los ensayos INPULSIS de fase III.

Datos adicionales del ensayo de fase IV INJOURNEY con Ofev 150 mg dos veces al día y pirfenidona como tratamiento complementario

Se ha investigado el tratamiento conjunto con nintedanib y pirfenidona en un ensayo exploratorio, abierto, aleatorizado de nintedanib 150 mg dos veces al día con pirfenidona como tratamiento complementario (ajustada a 801 mg tres veces al día) en comparación con nintedanib 150 mg dos veces al día en monoterapia en 105 pacientes aleatorizados durante 12 semanas. La variable principal fue el porcentaje de pacientes con reacciones adversas gastrointestinales desde el inicio del estudio y hasta la semana 12. Las reacciones adversas gastrointestinales fueron frecuentes y en línea con el perfil de seguridad establecido de cada componente. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, náuseas y vómitos, notificadas en pacientes tratados con pirfenidona añadida a nintedanib frente a nintedanib en monoterapia, respectivamente.

La media (EE) de los cambios absolutos de la CVF con respecto al valor basal en la semana 12 fue de -13,3 (17,4) ml en los pacientes tratados con nintedanib con pirfenidona como tratamiento complementario ( $n = 48$ ) en comparación con -40,9 (31,4) ml en los pacientes tratados con nintedanib en monoterapia ( $n = 44$ ).

*Otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo*

La eficacia clínica de Ofev se ha estudiado en pacientes con otras EPI fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo en un ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (INBUILD). Se excluyó a pacientes con FPI. Se seleccionó a pacientes con un diagnóstico clínico de EPI fibrosante crónica si presentaban fibrosis relevante ( $> 10\%$  de características fibróticas) en la TCAR y signos clínicos de progresión (definida como pérdida de la CVF  $\geq 10\%$ , pérdida de la CVF  $\geq 5\%$  y  $< 10\%$  junto con un empeoramiento de los síntomas o de los estudios de imagen torácica, o empeoramiento de los síntomas y de los estudios de imagen torácica, en los 24 meses previos a la selección). Los pacientes tenían que tener una CVF igual o superior al 45 % del valor previsto y una DLCO de entre el 30 % y menos del 80 % del valor previsto. Los pacientes tenían que haber experimentado progresión a pesar del tratamiento considerado apropiado en la práctica clínica para la EPI relevante del paciente.

Se aleatorizó a un total de 663 pacientes en una relación de 1:1 para recibir Ofev 150 mg dos veces al día o un placebo equivalente durante al menos 52 semanas. La mediana de la exposición a Ofev durante todo el ensayo fue de 17,4 meses y la media de la exposición a Ofev durante todo el ensayo fue de 15,6 meses. La aleatorización se estratificó en función del patrón fibrótico observado en la TCAR valorado por evaluadores centrales. Se aleatorizó a 412 pacientes con un patrón fibrótico de tipo neumonía intersticial usual (NIU) en la TCAR y a 251 pacientes con otros patrones fibróticos en la TCAR. Se definieron dos poblaciones coprincipales para los análisis de este ensayo: todos los pacientes (la población global) y los pacientes con un patrón fibrótico de tipo NIU en la TCAR. Los pacientes con otros patrones fibróticos en la TCAR representaban la población “complementaria”.

El criterio de valoración principal fue la tasa anual de pérdida de la capacidad vital forzada (CVF) (en ml) en el transcurso de 52 semanas. Los criterios de valoración secundarios principales fueron el cambio absoluto respecto al valor basal en la puntuación total obtenida a las 52 semanas en el cuestionario *King's Brief Interstitial Lung Disease* (K-BILD), el tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la EPI o la muerte en el transcurso de 52 semanas, y el tiempo hasta la muerte en el transcurso de 52 semanas.

Los pacientes tenían una media (desviación estándar [DE, mín-máx]) de edad de 65,8 (9,8, 27-87) años y un porcentaje medio de CVF previsto del 69,0 % (15,6, 42-137). Los diagnósticos clínicos de EPI subyacente en los grupos representados en el ensayo fueron neumonitis por hipersensibilidad (26,1 %), EPI autoinmunes (25,6 %), neumonía intersticial idiopática inespecífica (18,9 %), neumonía intersticial idiopática inclasificable (17,2 %) y otras EPI (12,2 %).

El ensayo INBUILD no estaba diseñado ni tenía la potencia estadística adecuada para proporcionar evidencias de un beneficio de nintedanib en subgrupos específicos de diagnóstico. Se demostraron efectos homogéneos en los subgrupos basados en los diagnósticos de EPI. La experiencia con nintedanib en EPI fibrosantes progresivas muy raras es limitada.

#### Pérdida anual de la CVF

La pérdida anual de la CVF (en ml) en el transcurso de 52 semanas disminuyó de forma significativa en 107,0 ml en los pacientes que recibieron Ofev en comparación con los pacientes que recibieron placebo (Tabla 8), lo que corresponde a un efecto relativo del tratamiento del 57,0 %.

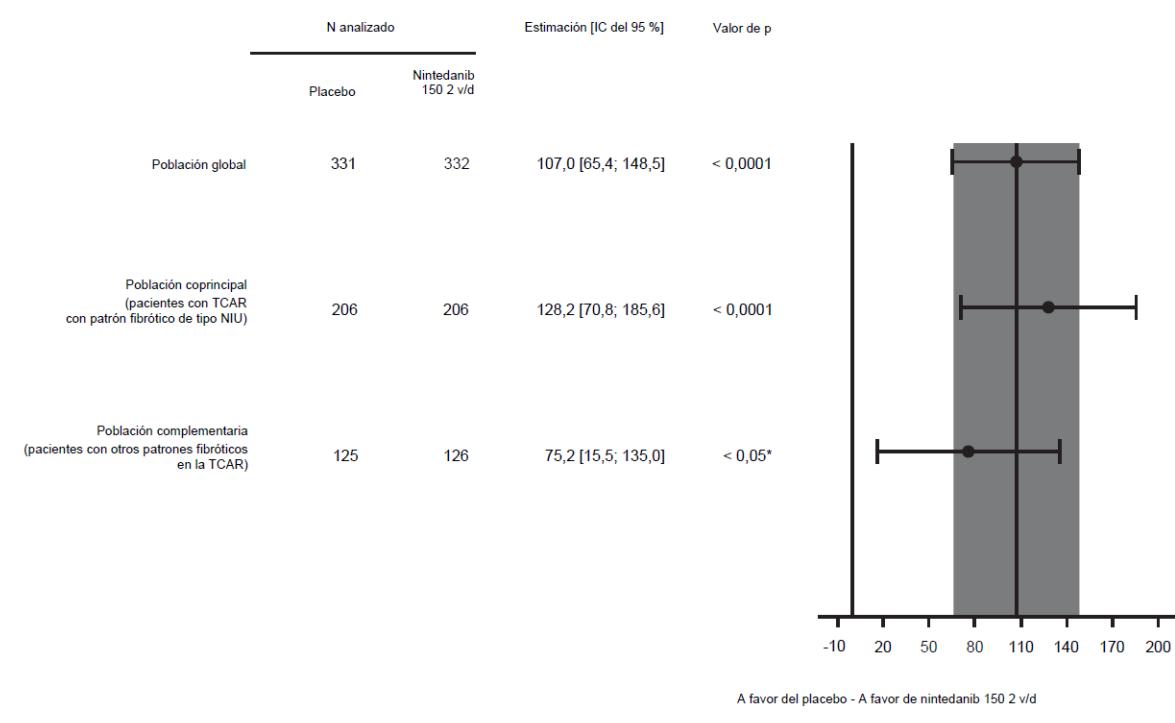
**Tabla 8: Pérdida anual de la CVF (ml) en el transcurso de 52 semanas**

	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	331	332
Pérdida <sup>1</sup> (EE) en el transcurso de 52 semanas	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Comparación con el placebo		
Diferencia <sup>1</sup>		107,0
95 % de IC		(65,4, 148,5)
Valor p		< 0,0001

<sup>1</sup> Basándose en un modelo de regresión de coeficientes aleatorios con efectos categóricos fijos del tratamiento, patrón en la TCAR, efectos continuos fijos del tiempo, CVF basal [ml] e incluyendo las interacciones de tratamiento por tiempo y de momento basal por tiempo.

Se observaron resultados similares en la población coprincipal de pacientes con un patrón fibrótico de tipo NIU en la TCAR. El efecto del tratamiento fue homogéneo en la población complementaria de pacientes con otros patrones fibróticos en la TCAR (valor de p de la interacción 0,2268) (Figura 2).

**Figura 2 Gráfico de bosque de la pérdida anual de la CVF (ml) en el transcurso de 52 semanas en las poblaciones de pacientes**



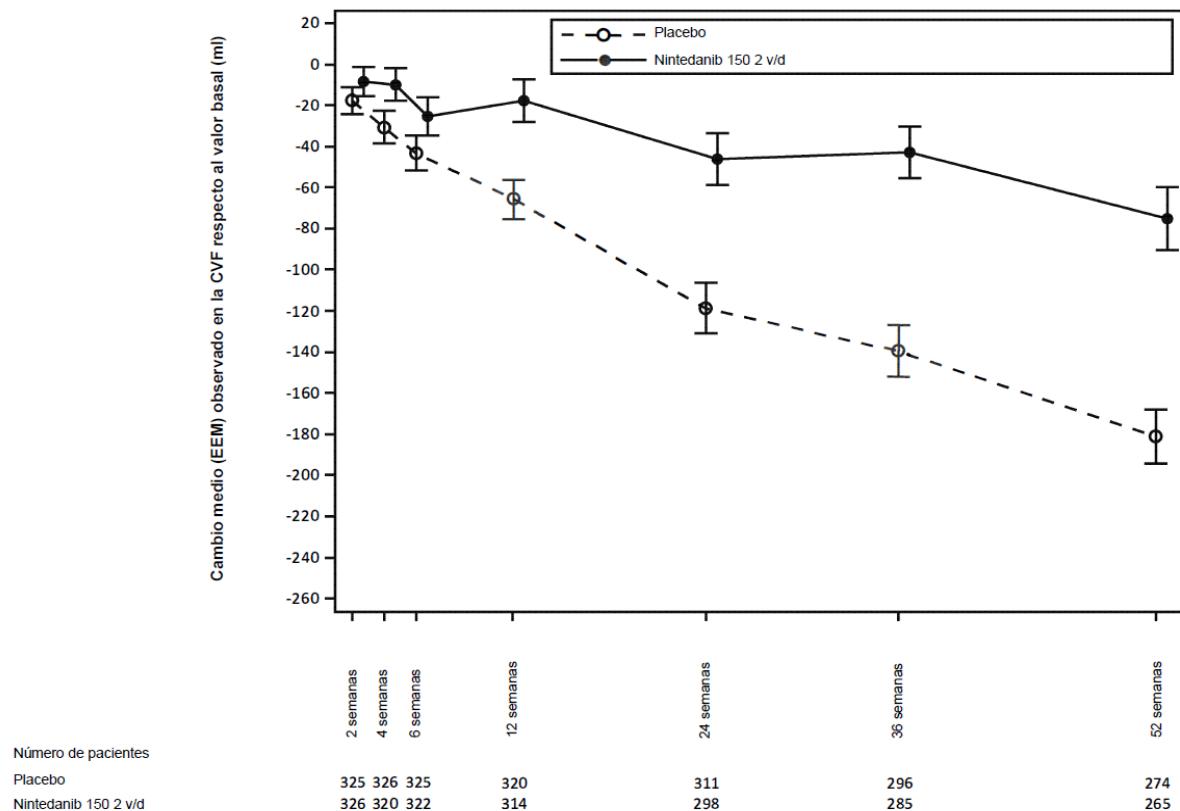
\* Valor nominal de p ( $p = 0,014$ )

2 v/d = dos veces al día

Los resultados del efecto de Ofev en la reducción de la pérdida anual de la CVF se confirmaron en todos los análisis preespecificados de sensibilidad y se observaron resultados homogéneos en los subgrupos preespecificados de eficacia: sexo, grupo de edad, raza, porcentaje de CVF basal previsto y diagnóstico clínico de EPI subyacente original en los grupos.

En la Figura 3 se muestra la evolución del cambio de la CVF respecto al valor basal a lo largo del tiempo en los grupos de tratamiento.

**Figura 3 Cambio medio (EEM) observado en la CVF respecto al valor basal (ml) en el transcurso de 52 semanas**



Además, se observaron efectos favorables de Ofev sobre el cambio medio absoluto ajustado respecto al valor basal en el porcentaje de CVF previsto en la semana 52. El cambio medio absoluto ajustado respecto al valor basal en el porcentaje de CVF previsto en la semana 52 fue menor en el grupo tratado con nintedanib (-2,62 %) que en el grupo tratado con placebo (-5,86 %). La diferencia media ajustada entre los grupos de tratamiento fue de 3,24 (IC del 95 %: 2,09, 4,40, valor nominal de  $p < 0,0001$ ).

#### Análisis de los pacientes que responden en términos de CVF

La proporción de pacientes que responden en términos de CVF, definidos como los pacientes con una pérdida relativa del porcentaje de CVF previsto no superior al 5%, fue mayor en el grupo tratado con Ofev que en el grupo tratado con placebo. Se observaron resultados similares en los análisis utilizando un umbral del 10 % (Tabla 9).

**Tabla 9: Proporción de pacientes que respondieron en términos de CVF a las 52 semanas en el ensayo INBUILD**

	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	331	332
<b>Umbral del 5 %</b>		
Número (%) de pacientes que respondieron en términos de CVF <sup>1</sup>	104 (31,4)	158 (47,6)
Comparación con el placebo		
Cociente de posibilidades ( <i>odds ratio</i> ) <sup>2</sup>		2,01
95 % de IC		(1,46, 2,76)
Valor nominal de p		< 0,0001
<b>Umbral del 10 %</b>		
Número (%) de pacientes que respondieron en términos de CVF <sup>1</sup>	169 (51,1)	197 (59,3)
Comparación con el placebo		
Cociente de posibilidades ( <i>odds ratio</i> ) <sup>2</sup>		1,42
95 % de IC		(1,04, 1,94)
Valor nominal de p		0,0268

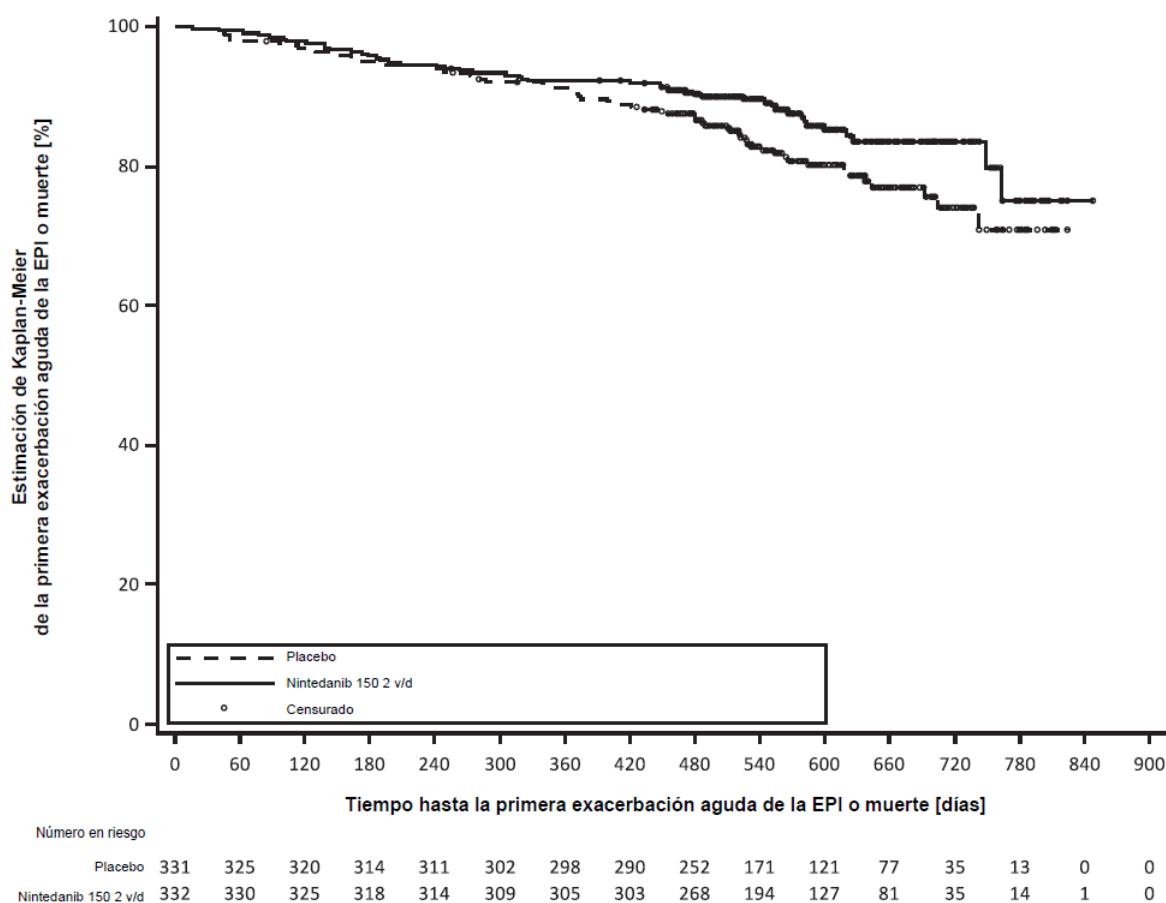
<sup>1</sup>Los pacientes que responden son aquellos que no presentan una pérdida relativa superior al 5 % o superior al 10 % en el % de CVF previsto, dependiendo del umbral y con una evaluación de la CVF a las 52 semanas (los pacientes de los que no se disponía de datos a las 52 semanas se consideraron pacientes que no respondieron).

<sup>2</sup>Basándose en un modelo de regresión logística con el % de CVF basal previsto como covariable continua y el patrón en la TCAR como covariable binaria.

#### Tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la EPI o la muerte

Durante todo el ensayo, la proporción de pacientes con al menos un acontecimiento de primera exacerbación aguda de la EPI o la muerte fue del 13,9 % en el grupo tratado con Ofev y del 19,6 % en el grupo tratado con placebo. El cociente de riesgos (*hazard ratio*) fue de 0,67 (IC del 95 %: 0,46, 0,98; valor nominal de p = 0,0387), que indica una reducción del 33 % del riesgo de una primera exacerbación aguda de la EPI o de muerte en los pacientes tratados con Ofev en comparación con los tratados con placebo (Figura 4).

**Figura 4** Gráfico de Kaplan–Meier del tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la EPI o la muerte durante todo el ensayo



2 v/d = dos veces al día

#### Análisis de supervivencia

El riesgo de muerte fue menor en el grupo tratado con Ofev que en el grupo tratado con placebo. El cociente de riesgos (*hazard ratio*) fue 0,78 (IC del 95 %: 0,50, 1,21; valor nominal de  $p = 0,2594$ ), que indica una reducción del 22 % del riesgo de muerte en los pacientes tratados con Ofev en comparación con los tratados con placebo.

#### Tiempo hasta la progresión ( $\geq 10\%$ de pérdida absoluta del porcentaje de CVF previsto) o muerte

En el ensayo INBUILD, el riesgo de progresión ( $\geq 10\%$  de pérdida absoluta del porcentaje de CVF previsto) o muerte disminuyó en los pacientes tratados con Ofev. La proporción de pacientes con un acontecimiento fue del 35,2 % en el grupo tratado con Ofev y del 48,3 % en el grupo tratado con placebo. El cociente de riesgos (*hazard ratio*) fue de 0,66 (IC del 95 %: 0,53, 0,83;  $p = 0,0003$ ), que indica una reducción del 34 % del riesgo de progresión ( $\geq 10\%$  de pérdida absoluta del porcentaje de CVF previsto) o muerte en los pacientes tratados con Ofev en comparación con los tratados con placebo.

#### Calidad de vida

El cambio medio ajustado respecto al valor basal en la puntuación total del K-BILD a las 52 semanas fue de -0,79 unidades en el grupo tratado con placebo y de 0,55 en el grupo tratado con Ofev. La diferencia entre los grupos de tratamiento fue de 1,34 (IC del 95 %: -0,31, 2,98; valor nominal de  $p = 0,1115$ ).

El cambio absoluto medio ajustado respecto al valor basal en la puntuación del dominio de disnea del cuestionario de síntomas *Living with Pulmonary Fibrosis* (L-PF) a las 52 semanas fue de 4,28 en el

grupo tratado con Ofev en comparación con 7,81 en el grupo tratado con placebo. La diferencia media ajustada entre los grupos a favor de Ofev fue de -3,53 (IC del 95 %: -6,14, -0,92; valor nominal de p = 0,0081). El cambio absoluto medio ajustado respecto al valor basal en la puntuación del dominio de los del cuestionario de síntomas L-PF a las 52 semanas fue de -1,84 en el grupo tratado con Ofev en comparación con 4,25 en el grupo tratado con placebo. La diferencia media ajustada entre los grupos a favor de Ofev fue de -6,09 (IC del 95 %: -9,65, -2,53; valor nominal de p = 0,0008).

#### *Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES)*

Se ha estudiado la eficacia clínica de Ofev en pacientes con EPI-ES en un ensayo fase III doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (SENSCIS). Los pacientes habían sido diagnosticados de EPI-ES de acuerdo con los criterios de clasificación de ES del *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013 y una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) torácica realizada dentro de los 12 meses previos. Un total de 580 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir Ofev 150 mg dos veces al día o bien un placebo equivalente durante al menos 52 semanas, de los cuales 576 fueron tratados. La aleatorización se estratificó por el estado de anticuerpos antitopoisomerasa (ATA). Los pacientes individuales permanecieron con el tratamiento del ensayo ciego hasta 100 semanas (mediana de exposición a Ofev de 15,4 meses; media de exposición a Ofev de 14,5 meses).

El criterio de valoración principal fue la tasa anual de pérdida de la CVF a lo largo de 52 semanas. Los criterios de valoración secundarios clave fueron el cambio absoluto respecto al valor basal en la puntuación de la escala cutánea de Rodnan modificada (mRSS) en la semana 52 y el cambio absoluto respecto al valor basal en la puntuación total del cuestionario respiratorio de Saint George (SGRQ) en la semana 52.

En la población global, el 75,2% de los pacientes eran mujeres. La media (desviación estándar [DE, mín-máx]) de edad era de 54,0 (12,2, 20-79) años. En conjunto, el 51,9 % de los pacientes tenían esclerosis sistémica (ES) cutánea difusa y el 48,1 % tenían ES cutánea limitada. La media (DE) de tiempo desde la primera aparición de un síntoma no-Raynaud fue de 3,49 (1,7) años. El 49,0 % de los pacientes estaban en tratamiento estable con micofenolato en el momento basal. El perfil de seguridad en pacientes con o sin micofenolato en el momento basal fue comparable.

#### Pérdida anual de la CVF

La pérdida anual de la CVF (ml) en el transcurso de 52 semanas se redujo significativamente en 41,0 ml en los pacientes que recibieron Ofev en comparación con los pacientes que recibieron placebo (Tabla 10), lo que corresponde a un efecto relativo del tratamiento del 43,8 %.

**Tabla 10: Pérdida anual de la CVF (ml) en el transcurso de 52 semanas**

	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	288	287
Pérdida <sup>1</sup> (EE) en el transcurso de 52 semanas	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Comparación con el placebo		
Diferencia <sup>1</sup>		41,0
95 % de IC		(2,9, 79,0)
Valor p		< 0,05

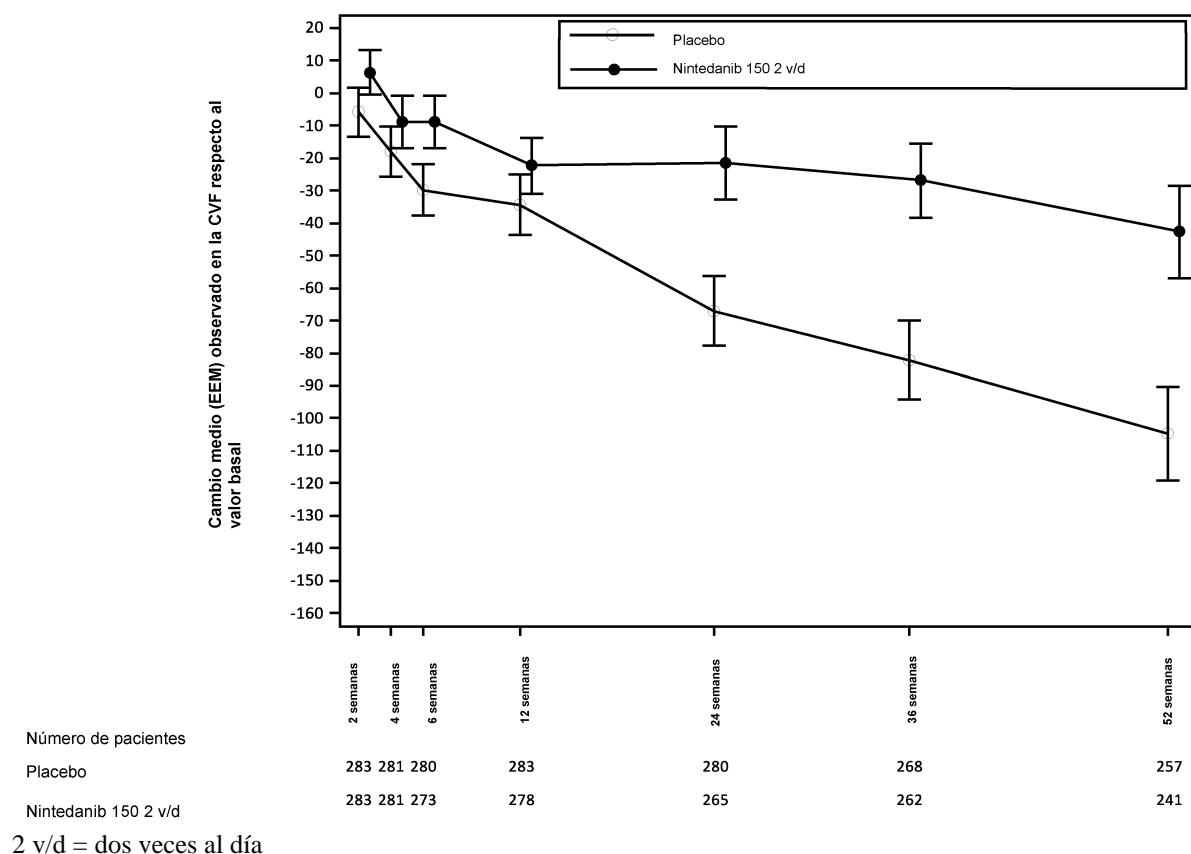
<sup>1</sup>Basándose en un modelo de regresión de coeficientes aleatorios con efectos categóricos fijos del tratamiento, estado de ATA, sexo, efectos continuos fijos del tiempo, CVF basal [ml], edad, estatura e incluyendo las interacciones de tratamiento por tiempo y de momento basal por tiempo. Se incluyó el efecto aleatorio para la intersección específica del paciente y el tiempo. Los errores en un mismo paciente se modelizaron mediante una matriz de varianzas-covarianzas no estructurada. La variabilidad interindividual se modelizó mediante una matriz de varianzas-covarianzas de componentes de varianza.

El efecto de Ofev para reducir la pérdida anual de la CVF fue similar en los distintos análisis de sensibilidad preestipicados y no se detectó heterogeneidad en los subgrupos preestipicados (p. ej., por edad, sexo y uso de micofenolato).

Además, se observaron efectos similares en otros criterios de valoración de la función pulmonar, p. ej., el cambio absoluto respecto al valor basal en la CVF en ml en la semana 52 (Figura 5 y Tabla 11) y la pérdida de la CVF en % prevista en el transcurso de 52 semanas (Tabla 12), lo que corrobora aún más los efectos de Ofev a la hora de enlentecer la progresión de la EPI-ES. Además, hubo menos pacientes en el grupo de Ofev que tuvieron una pérdida absoluta de la CVF prevista > 5% (20,6 % en el grupo de Ofev frente a 28,5 % en el grupo de placebo, CP=0,65, p=0,0287). La pérdida relativa de la CVF en ml > 10 % fue comparable entre ambos grupos (16,7 % en el grupo de Ofev frente a 18,1 % en el grupo de placebo, CP=0,91, p=0,6842). En estos análisis, los valores de CVF ausentes en la semana 52 se imputaron con el peor valor del paciente en el tratamiento.

Un análisis exploratorio de los datos de hasta 100 semanas (duración máxima del tratamiento en SENSCIS) sugirió que el efecto de Ofev durante el tratamiento a la hora de enlentecer la progresión de la EPI-ES persistió pasadas las 52 semanas.

**Figura 5:** Cambio medio (EEM) observado en la CVF respecto al valor basal (ml) en el transcurso de 52 semanas



**Tabla 11: Cambio absoluto respecto al valor basal en la CVF (ml) en la semana 52**

	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	288	288
Media (DE) en el momento basal	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Cambio medio <sup>1</sup> (EE) respecto al valor basal en la semana 52	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Comparación con el placebo		
Media <sup>1</sup>		46,4
95 % de IC		(8,1, 84,7)
Valor p		< 0,05

<sup>1</sup>Basándose en un modelo mixto de medidas repetidas (MMMR), con efectos categóricos fijos de estado de ATA, visita, interacción de tratamiento por visita, interacción de momento basal por visita, edad, sexo y estatura. La visita fue la medida repetida. Los errores dentro de un mismo paciente se modelizaron mediante estructura de varianzas-covarianzas no estructurada. La media ajustada se basó en todos los pacientes analizados en el modelo (no solo los pacientes con una medición basal y una medición en la semana 52).

**Tabla 12: Pérdida anual de la CVF (% previsto) en el transcurso de 52 semanas**

	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	288	287
Pérdida <sup>1</sup> (EE) en el transcurso de 52 semanas	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Comparación con el placebo		
Diferencia <sup>1</sup>		1,15
95 % de IC		(0,09, 2,21)
Valor p		< 0,05

<sup>1</sup>Basándose en un modelo de regresión de coeficientes aleatorios con efectos categóricos fijos de tratamiento, estado de ATA, efectos continuos fijos del tiempo, CVF basal [% previsto] e incluyendo las interacciones de tratamiento por tiempo y de momento basal por tiempo. Se incluyó el efecto aleatorio para la coordenada específica del paciente y el tiempo. Los errores dentro de un mismo paciente se modelizaron mediante una matriz de varianzas-covarianzas no estructurada. La variabilidad interindividual se modelizó mediante una matriz de varianzas-covarianzas con componentes de varianza.

#### Cambio respecto al valor basal en la puntuación de la escala cutánea de Rodnan modificada (mRSS) en la semana 52

El cambio absoluto medio ajustado respecto al valor basal en la escala mRSS en la semana 52 fue comparable entre el grupo de Ofev (-2,17 [IC del 95 % -2,69, -1,65]) y el grupo de placebo (-1,96 [IC del 95 % -2,48, -1,45]). La diferencia media ajustada entre los grupos de tratamiento fue de -0,21 (IC del 95 % -0,94, 0,53; p=0,5785).

#### Cambio respecto al valor basal en la puntuación total del cuestionario respiratorio de St. George (SGRQ) en la semana 52

El cambio absoluto medio ajustado respecto al valor basal en la puntuación total del SGRQ en la semana 52 fue comparable entre el grupo de Ofev (0,81 [IC del 95 % -0,92, 2,55]) y el grupo de placebo (-0,88 [IC del 95 % -2,58, 0,82]). La diferencia media ajustada entre los grupos de tratamiento fue de 1,69 (IC del 95 % -0,73, 4,12; p=0,1711).

#### Análisis de la supervivencia

La mortalidad a lo largo de todo el ensayo fue comparable entre el grupo de Ofev (N=10; 3,5 %) y el grupo de placebo (N=9; 3,1 %). El análisis del tiempo hasta la muerte durante todo el ensayo condujo a un CR de 1,16 (IC del 95 % 0,47, 2,84; p=0,7535).

### Intervalo QT

En un estudio específico realizado en pacientes con cáncer de las células renales, se registraron las mediciones de los intervalos QT/QTc y se demostró que una dosis oral única de 200 mg de nintedanib, así como dosis orales múltiples de 200 mg de nintedanib administradas dos veces al día durante 15 días no prolongaron el intervalo QTcF.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Ofev en todos los grupos de la población pediátrica en la indicación de FPI (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Nintedanib alcanzó la concentración plasmática máxima aproximadamente de 2 a 4 horas después de la administración oral como cápsula de gelatina blanda junto con alimentos (rango de 0,5 a 8 horas). La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 100 mg fue del 4,69 % (90 % de IC: 3,615 a 6,078) en voluntarios sanos. La absorción y la biodisponibilidad disminuyen por los efectos de los transportadores y por el metabolismo sustancial de primer paso. La proporcionalidad de la dosis se demostró mediante un aumento de la exposición a nintedanib (rango de dosis de 50 a 450 mg una vez al día y de 150 a 300 mg dos veces al día). Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se lograron como muy tarde en el plazo de una semana de dosificación.

Después de la ingesta de alimentos, la exposición a nintedanib aumentó en aproximadamente el 20 % en comparación con la administración en ayunas (IC: 95,3 a 152,5 %) y la absorción se retrasó (mediana de  $t_{max}$  en ayunas: 2,00 h; con alimentos: 3,98 h).

### Distribución

Nintedanib sigue al menos una cinética de disposición bifásica. Después de una perfusión intravenosa, se observó un alto volumen de distribución ( $V_{ss}$ : 1.050 l, 45,0 % de gCV).

La unión a proteínas *in vitro* de nintedanib en el plasma humano fue alta, con una fracción unida del 97,8 %. Se considera que la albúmina sérica es la proteína de unión más importante. Nintedanib se distribuye preferentemente en el plasma, con una relación sangre/plasma de 0,869.

### Biotransformación

La reacción metabólica prevalente para nintedanib es la ruptura hidrolítica mediante esterasas que dan lugar a la fracción de ácido libre BIBF 1202. A continuación, BIBF 1202 se glucuronida mediante enzimas uridina 5'-difosfo-glucurosiltransferasa (UGT), concretamente UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 y UGT 1A10, a glucurónido de BIBF 1202.

Tan solo una pequeña proporción de la biotransformación de nintedanib se realiza a través de las vías CYP, siendo la CYP 3A4 la enzima predominante implicada. El principal metabolito dependiente de CYP no pudo detectarse en el plasma en el estudio ADME realizado con humanos. *In vitro*, el metabolismo dependiente de CYP representó aproximadamente un 5 % en comparación con aproximadamente un 25 % de ruptura de ésteres. Nintedanib, BIBF 1202 y el glucurónido BIBF 1202 tampoco inhibieron ni indujeron las enzimas CYP en estudios preclínicos con animales. Por lo tanto, no cabe esperar interacciones farmacológicas entre nintedanib y sustratos de CYP, inhibidores de CYP o inductores de CYP.

### Eliminación

El aclaramiento plasmático total después de la perfusión intravenosa fue alto (aclaramiento: 1.390 ml/min, 28,8 % de gCV). La eliminación por la orina del principio activo inalterado en el plazo de 48 horas fue de aproximadamente el 0,05 % de la dosis (31,5 % de gCV) después de la administración oral, y de aproximadamente 1,4 % de la dosis (24,2 % de gCV) después de la administración intravenosa; el aclaramiento renal fue de 20 ml/min (32,6 % de gCV). La principal vía de eliminación del fármaco marcado radioactivamente después de la administración oral de [<sup>14</sup>C] nintedanib fue la excreción biliar/fecal (93,4 % de la dosis, 2,61 % de gCV). La contribución de la eliminación renal al aclaramiento total fue baja (0,649 % de la dosis, 26,3 % de gCV). La recuperación total se consideró completa (por encima del 90 %) en los cuatro días posteriores a la dosificación. La semivida terminal de nintedanib fue de entre 10 y 15 horas (gCV de aproximadamente el 50 %).

### Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de nintedanib se puede considerar lineal respecto al tiempo (es decir, los datos de una sola dosis pueden extrapolarse a los datos de múltiples dosis). La acumulación en el caso de múltiples administraciones fue de 1,04 veces para la C<sub>max</sub> y de 1,38 veces para el AUC<sub>t</sub>. Las concentraciones mínimas de nintedanib permanecieron estables durante más de un año.

### Transporte

Nintedanib es un sustrato de la gp-P. Para obtener más información sobre el potencial de interacción de nintedanib con este transportador, ver sección 4.5. Se demostró que nintedanib no es un sustrato ni un inhibidor de OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 o MRP-2 *in vitro*. Nintedanib tampoco resultó ser un sustrato de la BCRP. Solo se observó *in vitro* un leve potencial inhibidor en el OCT-1, la BCRP y la gp-P, pero se considera que esto tiene una baja relevancia clínica. Lo mismo se aplica a nintedanib como sustrato del OCT-1.

### Análisis farmacocinético poblacional en poblaciones especiales

Las propiedades farmacocinéticas de nintedanib fueron similares en los voluntarios sanos, los pacientes con FPI, los pacientes con otras EPI fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo, los pacientes con EPI-ES y los pacientes con cáncer. Basándose en los resultados de un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con FPI y cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) (N=1.191) y en las investigaciones descriptivas, la exposición a nintedanib no se vio afectada por el sexo (corregido por el peso corporal), la insuficiencia renal leve y moderada (calculada según el aclaramiento de creatinina), el consumo de alcohol ni por el genotipo de la gp-P. Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron efectos moderados en la exposición a nintedanib dependiendo de la edad, el peso corporal y la raza (ver más abajo). Teniendo en cuenta la alta variabilidad de la exposición entre individuos, los efectos moderados observados no se consideran clínicamente relevantes (ver sección 4.4).

### Edad

La exposición a nintedanib aumentó linealmente con la edad. El AUC<sub>t,ss</sub> disminuyó en un 16 % en el caso de un paciente de 45 años y aumentó en un 13 % en el caso de un paciente de 76 años en comparación con un paciente con la mediana de edad de 62 años. El rango de edad cubierto por el análisis fue de 29 a 85 años; aproximadamente el 5 % de la población era mayor de 75 años.

Basándose en un modelo farmacocinético poblacional, se observó un aumento en la exposición a nintedanib de aproximadamente entre el 20 y el 25 % en pacientes de 75 años o más, en comparación con pacientes menores de 65 años.

No se han realizado estudios con poblaciones pediátricas.

### Peso corporal

Se observó una correlación inversa entre el peso corporal y la exposición a nintedanib. El AUC<sub>t,ss</sub> aumentó en un 25 % en el caso de un paciente de 50 kg (percentil 5) y disminuyó en un 19 % en el caso de un paciente de 100 kg (percentil 95) en comparación con un paciente con la mediana de peso de 71,5 kg.

### *Raza*

La exposición media de la población a nintedanib fue un 33-50 % superior en pacientes chinos, taiwaneses e indios y un 16 % superior en pacientes japoneses, mientras que fue un 16-22 % inferior en el caso de pacientes coreanos comparados con los caucásicos (corregido por peso corporal). Los datos procedentes de individuos de raza negra eran muy limitados, pero se encuentran en el mismo rango que en el caso de los caucásicos.

### *Insuficiencia hepática*

En un estudio específico de fase I de dosis única y comparado con individuos sanos, la exposición a nintedanib basándose en la  $C_{\max}$  y el AUC fue 2,2 veces más alta en voluntarios con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A; IC del 90 %: 1,3 - 3,7 para la  $C_{\max}$  y 1,2 - 3,8 para el AUC, respectivamente). En voluntarios con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), la exposición fue 7,6 veces más alta basándose en la  $C_{\max}$  (IC del 90 %: 4,4 - 13,2) y 8,7 veces más alta (IC del 90 %: 5,7 - 13,1) basándose en el AUC, respectivamente, comparado con los voluntarios sanos. No se han realizado estudios en individuos con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

### *Tratamiento conjunto con pirfenidona*

En un estudio farmacocinético específico, se investigó el tratamiento conjunto de nintedanib con pirfenidona en pacientes con FPI. El grupo 1 recibió una dosis única de 150 mg de nintedanib antes y después del ajuste a 801 mg de pirfenidona tres veces al día en estado estacionario ( $n = 20$  pacientes tratados). El grupo 2 recibió tratamiento en estado estacionario con 801 mg de pirfenidona tres veces al día y fue objeto de la elaboración de un perfil farmacocinético antes y después de al menos 7 días de tratamiento conjunto con 150 mg de nintedanib dos veces al día ( $n = 17$  pacientes tratados). En el grupo 1, las relaciones ajustadas de las medias geométricas (intervalo de confianza [IC] del 90 %) fueron del 93 % (57 %-151 %) y del 96 % (70 %-131 %) para la  $C_{\max}$  y el  $AUC_{0-tz}$  de nintedanib, respectivamente ( $n = 12$  para la comparación intraindividual). En el grupo 2, las relaciones ajustadas de las medias geométricas (IC del 90 %) fueron del 97 % (86 %-110 %) y del 95 % (86 %-106 %) para la  $C_{\max,ss}$  y el  $AUC_{t,ss}$  de pirfenidona, respectivamente ( $n = 12$  para la comparación intraindividual). De acuerdo con estos resultados, no existe evidencia de una interacción farmacocinética relevante entre nintedanib y pirfenidona cuando se administran en combinación (ver sección 4.4).

### *Tratamiento concomitante con bosentán*

En un estudio de farmacocinética específico, se investigó el tratamiento concomitante de Ofev con bosentán en voluntarios sanos. Los sujetos recibieron una dosis única de 150 mg de Ofev antes y después de administraciones múltiples de 125 mg de bosentán dos veces al día en estado estacionario. Los cocientes ajustados de media geométrica (intervalo de confianza [IC] del 90 %) fueron del 103 % [86-124 %] y del 99 % [91 %-107 %] para la  $C_{\max}$  y el  $AUC_{0-tz}$  de nintedanib, respectivamente ( $n=13$ ), lo que indica que la administración conjunta de nintedanib con bosentán no alteró la farmacocinética de nintedanib.

### *Tratamiento concomitante con anticonceptivos hormonales orales*

En un estudio farmacocinético específico, las pacientes con EPI-ES recibieron una dosis única de una combinación de 30 µg de etinilestradiol y 150 µg de levonorgestrel antes y después de una pauta de dos veces al día de 150 mg de nintedanib durante al menos 10 días. Los cocientes ajustados de media geométrica (intervalo de confianza [IC] del 90 %) fueron del 117 % (108 %-127 %;  $C_{\max}$ ) y del 101 % (93 %-111 %;  $AUC_{0-tz}$ ) para etinilestradiol y del 101 % (90 %-113 %;  $C_{\max}$ ) y del 96 % (91 %-102 %;  $AUC_{0-tz}$ ) para levonorgestrel, respectivamente ( $n=15$ ), lo que indica que la administración conjunta de nintedanib no tiene ningún efecto relevante sobre la exposición plasmática de etinilestradiol y levonorgestrel.

### *Relación exposición-respuesta*

Los análisis de la relación exposición-respuesta de pacientes con FPI y otras EPI fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo indicaron una relación débil entre la exposición plasmática a nintedanib y las elevaciones de la ALT y/o de la AST. La dosis administrada real podría ser el mejor factor predictivo del riesgo de aparición de diarrea de cualquier intensidad, aunque no pueda descartarse la exposición plasmática como factor determinante del riesgo (ver sección 4.4).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Toxicología general

Los estudios de toxicidad de una sola dosis realizados en ratas y ratones indicaron un bajo potencial de toxicidad aguda de nintedanib. En los estudios de toxicología con dosis repetidas realizados en ratas, los efectos adversos (como el engrosamiento de las placas epifisarias o las lesiones de los incisivos) estuvieron relacionados en su mayoría con el mecanismo de acción (es decir, la inhibición del VEGFR-2) de nintedanib. Estos cambios se conocen de otros inhibidores del VEGFR-2 y se pueden considerar efectos de clase.

La diarrea y los vómitos, acompañados de una reducción en la ingesta de alimentos y una pérdida del peso corporal, se observaron en estudios de toxicidad con no roedores.

No se produjeron signos de aumentos en las enzimas hepáticas en ratas, perros y monos *cynomolgus*. Los aumentos leves en las enzimas hepáticas que no se debían a efectos adversos graves, como la diarrea, se observaron únicamente en monos *rhesus*.

#### Toxicidad para la reproducción

En el caso de las ratas, la mortalidad embriofetal y los efectos teratogénicos se observaron a una exposición inferior a la exposición humana a la dosis humana máxima recomendada de 150 mg dos veces al día. También se observaron efectos en el desarrollo del esqueleto axial y en el desarrollo de las grandes arterias a niveles de exposición subterapéuticos.

En el caso de los conejos, la mortalidad embriofetal y los efectos teratogénicos se observaron a una exposición aproximadamente 3 veces superior a la dosis humana máxima recomendada, pero se observaron efectos equívocos en el desarrollo embriofetal del esqueleto axial y del corazón a una exposición inferior a la dosis humana máxima recomendada de 150 mg dos veces al día.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal realizado en ratas, los efectos sobre el desarrollo prenatal y posnatal se observaron a una exposición inferior a la dosis humana máxima recomendada.

Un estudio de la fertilidad en varones y del desarrollo embrionario temprano hasta la implantación en ratas no reveló efectos en el sistema reproductivo ni en la fertilidad de los varones.

En el caso de las ratas, pequeñas cantidades de nintedanib marcado radiactivamente y/o sus metabolitos se excretaron en la leche ( $\leq 0,5\%$  de la dosis administrada).

A partir de los estudios de carcinogénesis de dos años en ratones y ratas, no se obtuvieron pruebas de un potencial carcinógeno de nintedanib.

Los estudios de genotoxicidad no indicaron potencial mutágeno en el caso de nintedanib.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula

triglicéridos de cadena media  
grasa dura  
lecitina (soja) (E322)

#### Cubierta exterior de la cápsula

gelatina  
glicerol (85 %)  
dióxido de titanio (E171)

óxido de hierro rojo (E172)  
óxido de hierro amarillo (E172)

Tinta de impresión  
barniz de goma laca  
óxido de hierro negro (E172)  
propilenglicol (E1520)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

3 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25 °C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

### Ofev 100 mg cápsulas blandas

Ofev 100 mg cápsulas blandas se encuentra disponible en los siguientes tamaños de envase:

- 30 x 1 cápsulas blandas en blísters unidosis perforados de aluminio/aluminio
- 60 x 1 cápsulas blandas en blísters unidosis perforados de aluminio/aluminio

### Ofev 150 mg cápsulas blandas

Ofev 150 mg cápsulas blandas se encuentra disponible en los siguientes tamaños de envase:

- 30 x 1 cápsulas blandas en blísters unidosis perforados de aluminio/aluminio
- 60 x 1 cápsulas blandas en blísters unidosis perforados de aluminio/aluminio

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Ofev 100 mg cápsulas blandas

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

Ofev 150 mg cápsulas blandas

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 15/enero/2015

Fecha de la última renovación: 23/septiembre/2019

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

7 de enero de 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

**ANNEX I**  
**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

## **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 267 mg hard capsules

## **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

Each capsule contains 267 mg pirfenidone.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Hard capsule (capsule).

Two piece capsules with a white to off-white opaque body and white to off-white opaque cap imprinted with "PFD 267 mg" in brown ink and containing a white to pale yellow powder.

## **4. CLINICAL PARTICULARS**

### **4.1 Therapeutic indications**

Esbriet is indicated in adults for the treatment of mild to moderate idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).

### **4.2 Posology and method of administration**

Treatment with Esbriet should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of IPF.

#### Posology

##### Adults

Upon initiating treatment, the dose should be titrated to the recommended daily dose of nine capsules per day over a 14-day period as follows:

- Days 1 to 7: one capsule, three times a day (801 mg/day)
- Days 8 to 14: two capsules, three times a day (1602 mg/day)
- Day 15 onward: three capsules, three times a day (2403 mg/day)

The recommended maintenance daily dose of Esbriet is three 267 mg capsules three times a day with food for a total of 2403 mg/day.

Doses above 2403 mg/day are not recommended for any patient (see section 4.9).

Patients who miss 14 consecutive days or more of Esbriet treatment should re-initiate therapy by undergoing the initial 2-week titration regimen up to the recommended daily dose.

For treatment interruption of less than 14 consecutive days, the dose can be resumed at the previous recommended daily dose without titration.

#### Dose adjustments and other considerations for safe use

**Gastrointestinal events:** In patients who experience intolerance to therapy due to gastrointestinal undesirable effects, patients should be reminded to take the medicinal product with food. If symptoms persist, the dose of pirfenidone may be reduced to 1-2 capsules (267 mg – 534 mg) two to three times/day with food with re-escalation to the recommended daily dose as tolerated. If symptoms continue, patients may be instructed to interrupt treatment for one to two weeks to allow symptoms to resolve.

*Photosensitivity reaction or rash:* Patients who experience a mild to moderate photosensitivity reaction or rash should be reminded to use a sunblock daily and to avoid exposure to the sun (see section 4.4). The dose of pirfenidone may be reduced to 3 capsules/day (1 capsule three times a day). If the rash persists after 7 days, Esbriet should be discontinued for 15 days, with re-escalation to the recommended daily dose in the same manner as the dose escalation period.

Patients who experience severe photosensitivity reaction or rash should be instructed to interrupt the dose and to seek medical advice (see section 4.4). Once the rash has resolved, Esbriet may be re-introduced and re-escalated up to the recommended daily dose at the discretion of the physician.

*Hepatic function:* In the event of significant elevation of alanine and/or aspartate aminotransferases (ALT/AST) with or without bilirubin elevation, the dose of pirfenidone should be adjusted or treatment discontinued according to the guidelines listed in section 4.4.

### Special populations

#### Elderly

No dose adjustment is necessary in patients 65 years and older (see section 5.2).

#### Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate hepatic impairment (i.e. Child-Pugh Class A and B). However, since plasma levels of pirfenidone may be increased in some individuals with mild to moderate hepatic impairment, caution should be used with Esbriet treatment in this population. Esbriet therapy should not be used in patients with severe hepatic impairment or end stage liver disease (see section 4.3, 4.4 and 5.2).

#### Renal impairment

No dose adjustment is necessary in patients with mild renal impairment. Esbriet should be used with caution in patients with moderate ( $\text{CrCl}$  30-50 ml/min) renal impairment. Esbriet therapy should not be used in patients with severe renal impairment ( $\text{CrCl} < 30$  ml/min) or end stage renal disease requiring dialysis (see sections 4.3 and 5.2).

#### Paediatric population

There is no relevant use of Esbriet in the paediatric population for the indication of IPF.

#### Method of administration

Esbriet is for oral use. The capsules are to be swallowed whole with water and taken with food to reduce the possibility of nausea and dizziness (see sections 4.8 and 5.2).

### **4.3 Contraindications**

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- History of angioedema with pirfenidone (see section 4.4).
- Concomitant use of fluvoxamine (see section 4.5).
- Severe hepatic impairment or end stage liver disease (see sections 4.2 and 4.4).
- Severe renal impairment ( $\text{CrCl} < 30$  ml/min) or end stage renal disease requiring dialysis (see sections 4.2 and 5.2).

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### Hepatic function

Elevated transaminases have been commonly reported in patients treated with Esbriet. Liver function tests (ALT, AST and bilirubin) should be performed prior to the initiation of treatment with Esbriet, and subsequently at monthly intervals for the first 6 months and then every 3 months thereafter (see section 4.8).

If a patient exhibits an aminotransferase elevation  $>3$  to  $<5 \times$  ULN without bilirubin elevation and without symptoms or signs of drug-induced liver injury after starting Esbriet therapy, other causes should be excluded, and the patient monitored closely. Discontinuation of other medicines associated with liver toxicity should be considered. If clinically appropriate, the dose of Esbriet should be reduced or interrupted. Once liver function tests are within normal limits Esbriet may be re-escalated to the recommended daily dose if tolerated.

#### Drug-induced liver injury

Uncommonly, elevations in AST and ALT were associated with concomitant bilirubin increases. Cases of severe drug-induced liver injury, including isolated cases with fatal outcome, have been reported post-marketing (see section 4.8).

In addition to the recommended regular monitoring of liver function tests, prompt clinical evaluation and measurement of liver function tests should be performed in patients who report symptoms that may indicate liver injury, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine, or jaundice.

If a patient exhibits an aminotransferase elevation  $>3$  to  $<5 \times$  ULN accompanied by hyperbilirubinaemia or clinical signs or symptoms indicative of liver injury, Esbriet should be permanently discontinued and the patient should not be rechallenged.

If a patient exhibits an aminotransferase elevation to  $\geq 5 \times$  ULN, Esbriet should be permanently discontinued and the patient should not be rechallenged.

#### Hepatic impairment

In subjects with moderate hepatic impairment (i.e. Child-Pugh Class B), pirfenidone exposure was increased by 60%. Esbriet should be used with caution in patients with pre-existing mild to moderate hepatic impairment (i.e. Child-Pugh Class A and B) given the potential for increased pirfenidone exposure. Patients should be monitored closely for signs of toxicity especially if they are concomitantly taking a known CYP1A2 inhibitor (see sections 4.5 and 5.2). Esbriet has not been studied in individuals with severe hepatic impairment and Esbriet must not be used in patients with severe hepatic impairment (see section 4.3).

#### Photosensitivity reaction and rash

Exposure to direct sunlight (including sunlamps) should be avoided or minimised during treatment with Esbriet. Patients should be instructed to use a sunblock daily, to wear clothing that protects against sun exposure, and to avoid other medicinal products known to cause photosensitivity. Patients should be instructed to report symptoms of photosensitivity reaction or rash to their physician. Severe photosensitivity reactions are uncommon. Dose adjustments or temporary treatment discontinuation may be necessary in mild to severe cases of photosensitivity reaction or rash (see section 4.2).

#### Angioedema/Anaphylaxis

Reports of angioedema (some serious) such as swelling of the face, lips and/or tongue which may be associated with difficulty breathing or wheezing have been received in association with use of Esbriet in the post-marketing setting. Reports of anaphylactic reactions have also been received. Therefore, patients who develop signs or symptoms of angioedema or severe allergic reactions following administration of Esbriet should immediately discontinue treatment. Patients with angioedema or severe allergic reactions should be managed according to standard of care. Esbriet must not be used in patients with a history of angioedema or hypersensitivity due to Esbriet (see section 4.3).

#### Dizziness

Dizziness has been reported in patients taking Esbriet. Therefore, patients should know how they react to this medicinal product before they engage in activities requiring mental alertness or coordination (see section 4.7). In clinical studies, most patients who experienced dizziness had a single event, and most events resolved, with a median duration of 22 days. If dizziness does not improve or if it worsens in severity, dose adjustment or even discontinuation of Esbriet may be warranted.

## Fatigue

Fatigue has been reported in patients taking Esbriet. Therefore, patients should know how they react to this medicinal product before they engage in activities requiring mental alertness or coordination (see section 4.7).

## Weight loss

Weight loss has been reported in patients treated with Esbriet (see section 4.8). Physicians should monitor patient's weight, and when appropriate encourage increased caloric intake if weight loss is considered to be of clinical significance.

## Hyponatraemia

Hyponatraemia has been reported in patients treated with Esbriet (see section 4.8). As the symptoms of hyponatraemia may be subtle and masked by the presence of concomitant morbidities, regular monitoring of the relevant laboratory parameters is recommended, especially in the presence of evocative signs and symptoms such as nausea, headache or dizziness.

## **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Approximately 70–80% of pirfenidone is metabolised via CYP1A2 with minor contributions from other CYP isoenzymes including CYP2C9, 2C19, 2D6, and 2E1.

Consumption of grapefruit juice is associated with inhibition of CYP1A2 and should be avoided during treatment with pirfenidone.

### Fluvoxamine and inhibitors of CYP1A2

In a Phase 1 study, the co-administration of Esbriet and fluvoxamine (a strong inhibitor of CYP1A2 with inhibitory effects on other CYP isoenzymes [CYP2C9, 2C19, and 2D6]) resulted in a 4-fold increase in exposure to pirfenidone in non-smokers.

Esbriet is contraindicated in patients with concomitant use of fluvoxamine (see section 4.3). Fluvoxamine should be discontinued prior to the initiation of Esbriet therapy and avoided during Esbriet therapy due to the reduced clearance of pirfenidone. Other therapies that are inhibitors of both CYP1A2 and one or more other CYP isoenzymes involved in the metabolism of pirfenidone (e.g. CYP2C9, 2C19, and 2D6) should be avoided during pirfenidone treatment.

*In vitro* and *in vivo* extrapolations indicate that strong and selective inhibitors of CYP1A2 (e.g. enoxacin) have the potential to increase the exposure to pirfenidone by approximately 2 to 4-fold. If concomitant use of Esbriet with a strong and selective inhibitor of CYP1A2 cannot be avoided, the dose of pirfenidone should be reduced to 801 mg daily (one capsule, three times a day). Patients should be closely monitored for emergence of adverse reactions associated with Esbriet therapy. Discontinue Esbriet if necessary (see sections 4.2 and 4.4).

Co-administration of Esbriet and 750 mg of ciprofloxacin (a moderate inhibitor of CYP1A2) increased the exposure to pirfenidone by 81%. If ciprofloxacin at the dose of 750 mg two times a day cannot be avoided, the dose of pirfenidone should be reduced to 1602 mg daily (two capsules, three times a day). Esbriet should be used with caution when ciprofloxacin is used at a dose of 250 mg or 500 mg once or two times a day.

Esbriet should be used with caution in patients treated with other moderate inhibitors of CYP1A2 (e.g. amiodarone, propafenone).

Special care should also be exercised if CYP1A2 inhibitors are being used concomitantly with potent inhibitors of one or more other CYP isoenzymes involved in the metabolism of pirfenidone such as CYP2C9 (e.g. amiodarone, fluconazole), 2C19 (e.g. chloramphenicol) and 2D6 (e.g. fluoxetine, paroxetine).

## Cigarette smoking and inducers of CYP1A2

A Phase 1 interaction study evaluated the effect of cigarette smoking (CYP1A2 inducer) on the pharmacokinetics of pirfenidone. The exposure to pirfenidone in smokers was 50% of that observed in non-smokers. Smoking has the potential to induce hepatic enzyme production and thus increase medicinal product clearance and decrease exposure. Concomitant use of strong inducers of CYP1A2 including smoking should be avoided during Esbriet therapy based on the observed relationship between cigarette smoking and its potential to induce CYP1A2. Patients should be encouraged to discontinue use of strong inducers of CYP1A2 and to stop smoking before and during treatment with pirfenidone.

In the case of moderate inducers of CYP1A2 (e.g. omeprazole), concomitant use may theoretically result in a lowering of pirfenidone plasma levels.

Co-administration of medicinal products that act as potent inducers of both CYP1A2 and the other CYP isoenzymes involved in the metabolism of pirfenidone (e.g. rifampicin) may result in significant lowering of pirfenidone plasma levels. These medicinal products should be avoided whenever possible.

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

### Pregnancy

There are no data from the use of Esbriet in pregnant women.

In animals placental transfer of pirfenidone and/or its metabolites occurs with the potential for accumulation of pirfenidone and/or its metabolites in amniotic fluid.

At high doses ( $\geq 1,000$  mg/kg/day) rats exhibited prolongation of gestation and reduction in foetal viability.

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Esbriet during pregnancy.

### Breast-feeding

It is unknown whether pirfenidone or its metabolites are excreted in human milk. Available pharmacokinetic data in animals have shown excretion of pirfenidone and/or its metabolites in milk with the potential for accumulation of pirfenidone and/or its metabolites in milk (see section 5.3). A risk to the breastfed infant cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue from Esbriet therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of Esbriet therapy for the mother.

### Fertility

No adverse effects on fertility were observed in preclinical studies (see section 5.3).

## **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Esbriet may cause dizziness and fatigue, which could have a moderate influence on the ability to drive or use machines, therefore patients should exercise caution when driving or operating machinery if they experience these symptoms.

## **4.8 Undesirable effects**

### Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions during clinical study experience with Esbriet at a dose of 2,403 mg/day compared to placebo, respectively, were nausea (32.4% versus 12.2%), rash (26.2% versus 7.7%), diarrhoea (18.8% versus 14.4%), fatigue (18.5% versus 10.4%), dyspepsia (16.1%

versus 5.0%), anorexia (11.4% versus 3.5%), headache (10.1% versus 7.7%), and photosensitivity reaction (9.3% versus 1.1%).

#### Tabulated list of adverse reactions

The safety of Esbriet has been evaluated in clinical studies including 1,650 volunteers and patients. More than 170 patients have been investigated in open studies for more than five years and some for up to 10 years.

Table 1 shows the adverse reactions reported at a frequency of  $\geq 2\%$  in 623 patients receiving Esbriet at the recommended dose of 2,403 mg/day in three pooled pivotal Phase 3 studies. Adverse reactions from post-marketing experience are also listed in Table 1. Adverse reactions are listed by System Organ Class (SOC) and within each frequency grouping [Very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $<1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $<1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $<1/1,000$ ), not known (cannot be estimated from the available data)] the adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

<b>Table 1 Adverse reactions by SOC and MedDRA frequency</b>	
<b>Infections and infestations</b>	
Common	Upper respiratory tract infection; urinary tract infection
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	
Rare	Agranulocytosis <sup>1</sup>
<b>Immune system disorders</b>	
Uncommon	Angioedema <sup>1</sup>
Not known	Anaphylaxis <sup>1</sup>
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Very Common	Anorexia
Common	Weight decreased; decreased appetite
Uncommon	Hyponatraemia <sup>1</sup>
<b>Psychiatric disorders</b>	
Common	Insomnia
<b>Nervous system disorders</b>	
Very Common	Headache
Common	Dizziness; somnolence; dysgeusia; lethargy
<b>Vascular disorders</b>	
Common	Hot flush
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	
Common	Dyspnoea; cough; productive cough
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Very Common	Dyspepsia; nausea; diarrhoea
Common	Gastroesophageal reflux disease; vomiting; abdominal distension; abdominal discomfort; abdominal pain; abdominal pain upper; stomach discomfort; gastritis; constipation; flatulence
<b>Hepatobiliary disorders</b>	
Common	ALT increased; AST increased; gamma glutamyl transferase increased
Uncommon	Total serum bilirubin increased in combination with increases of ALT and AST <sup>1</sup> ; Drug-induced liver injury <sup>2</sup>
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	
Very Common	Photosensitivity reaction; rash
Common	Pruritus; erythema; dry skin; rash erythematous; rash macular; rash pruritic

**Table 1 Adverse reactions by SOC and MedDRA frequency**

<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	
Common	Myalgia; arthralgia
<b>General disorders and administration site conditions</b>	
Very Common	Fatigue
Common	Asthenia; non-cardiac chest pain
<b>Injury poisoning and procedural complications</b>	
Common	Sunburn

1. Identified through post-marketing surveillance
2. Cases of severe drug-induced liver injury, including reports with fatal outcome have been identified through post-marketing surveillance (see sections 4.3, 4.4).

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

#### **4.9 Overdose**

There is limited clinical experience with overdose. Multiple doses of pirfenidone up to a total dose of 4,806 mg/day were administered as six 267 mg capsules three times daily to healthy adult volunteers over a 12-day dose escalation period. Adverse reactions were mild, transient, and consistent with the most frequently reported adverse reactions for pirfenidone.

In the event of a suspected overdose, supportive medical care should be provided including monitoring of vital signs and close observation of the clinical status of the patient.

### **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

#### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, other immunosuppressants, ATC code: L04AX05

The mechanism of action of pirfenidone has not been fully established. However, existing data suggest that pirfenidone exerts both antifibrotic and anti-inflammatory properties in a variety of *in vitro* systems and animal models of pulmonary fibrosis (bleomycin- and transplant-induced fibrosis).

IPF is a chronic fibrotic and inflammatory pulmonary disease affected by the synthesis and release of pro-inflammatory cytokines including tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-1-beta (IL-1 $\beta$ ) and pirfenidone has been shown to reduce the accumulation of inflammatory cells in response to various stimuli.

Pirfenidone attenuates fibroblast proliferation, production of fibrosis-associated proteins and cytokines, and the increased biosynthesis and accumulation of extracellular matrix in response to cytokine growth factors such as, transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) and platelet-derived growth factor (PDGF).

#### Clinical efficacy

The clinical efficacy of Esbriet has been studied in four Phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled studies in patients with IPF. Three of the Phase 3 studies (PIPF-004, PIPF-006, and PIPF-016) were multinational, and one (SP3) was conducted in Japan.

PIPF-004 and PIPF-006 compared treatment with Esbriet 2403 mg/day to placebo. The studies were nearly identical in design, with few exceptions including an intermediate dose group (1,197 mg/day) in

PIPF-004. In both studies, treatment was administered three times daily for a minimum of 72 weeks. The primary endpoint in both studies was the change from Baseline to Week 72 in percent predicted Forced Vital Capacity (FVC).

In study PIPF-004, the decline of percent predicted FVC from Baseline at Week 72 of treatment was significantly reduced in patients receiving Esbriet (N=174) compared with patients receiving placebo (N=174; p=0.001, rank ANCOVA). Treatment with Esbriet also significantly reduced the decline of percent predicted FVC from Baseline at Weeks 24 (p=0.014), 36 (p<0.001), 48 (p<0.001), and 60 (p<0.001). At Week 72, a decline from baseline in percent predicted FVC of  $\geq 10\%$  (a threshold indicative of the risk of mortality in IPF) was seen in 20% of patients receiving Esbriet compared to 35% receiving placebo (Table 2).

**Table 2 Categorical assessment of change from Baseline to Week 72 in percent predicted FVC in study PIPF-004**

	<b>Pirfenidone 2,403 mg/day (N = 174)</b>	<b>Placebo (N = 174)</b>
Decline of $\geq 10\%$ or death or lung transplant	35 (20%)	60 (34%)
Decline of less than 10%	97 (56%)	90 (52%)
No decline (FVC change >0%)	42 (24%)	24 (14%)

Although there was no difference between patients receiving Esbriet compared to placebo in change from Baseline to Week 72 of distance walked during a six minute walk test (6MWT) by the prespecified rank ANCOVA, in an *ad hoc* analysis, 37% of patients receiving Esbriet showed a decline of  $\geq 50$  m in 6MWT distance, compared to 47% of patients receiving placebo in PIPF-004.

In study PIPF-006, treatment with Esbriet (N=171) did not reduce the decline of percent predicted FVC from Baseline at Week 72 compared with placebo (N=173; p=0.501). However, treatment with Esbriet reduced the decline of percent predicted FVC from Baseline at Weeks 24 (p<0.001), 36 (p=0.011), and 48 (p=0.005). At Week 72, a decline in FVC of  $\geq 10\%$  was seen in 23% of patients receiving Esbriet and 27% receiving placebo (Table 3).

**Table 3 Categorical assessment of change from Baseline to Week 72 in percent predicted FVC in study PIPF-006**

	<b>Pirfenidone 2,403 mg/day (N = 171)</b>	<b>Placebo (N = 173)</b>
Decline of $\geq 10\%$ or death or lung transplant	39 (23%)	46 (27%)
Decline of less than 10%	88 (52%)	89 (51%)
No decline (FVC change >0%)	44 (26%)	38 (22%)

The decline in 6MWT distance from Baseline to Week 72 was significantly reduced compared with placebo in study PIPF-006 (p<0.001, rank ANCOVA). Additionally, in an *ad hoc* analysis, 33% of patients receiving Esbriet showed a decline of  $\geq 50$  m in 6MWT distance, compared to 47% of patients receiving placebo in PIPF-006.

In a pooled analysis of survival in PIPF-004 and PIPF-006 the mortality rate with Esbriet 2403 mg/day group was 7.8% compared with 9.8% with placebo (HR 0.77 [95% CI, 0.47–1.28]).

PIPF-016 compared treatment with Esbriet 2,403 mg/day to placebo. Treatment was administered three times daily for 52 weeks. The primary endpoint was the change from Baseline to Week 52 in percent predicted FVC. In a total of 555 patients, the median baseline percent predicted FVC and %DL<sub>CO</sub> were 68% (range: 48–91%) and 42% (range: 27–170%), respectively. Two percent of patients had percent predicted FVC below 50% and 21% of patients had a percent predicted DL<sub>CO</sub> below 35% at Baseline.

In study PIPF-016, the decline of percent predicted FVC from Baseline at Week 52 of treatment was significantly reduced in patients receiving Esbriet (N=278) compared with patients receiving placebo (N=277; p<0.000001, rank ANCOVA). Treatment with Esbriet also significantly reduced the decline of percent predicted FVC from Baseline at Weeks 13 (p<0.000001), 26 (p<0.000001), and 39 (p=0.000002). At Week 52, a decline from Baseline in percent predicted FVC of ≥10% or death was seen in 17% of patients receiving Esbriet compared to 32% receiving placebo (Table 4).

**Table 4 Categorical assessment of change from Baseline to Week 52 in percent predicted FVC in study PIPF-016**

	<b>Pirfenidone 2,403 mg/day (N = 278)</b>	<b>Placebo (N = 277)</b>
Decline of ≥10% or death	46 (17%)	88 (32%)
Decline of less than 10%	169 (61%)	162 (58%)
No decline (FVC change >0%)	63 (23%)	27 (10%)

The decline in distance walked during a 6MWT from Baseline to Week 52 was significantly reduced in patients receiving Esbriet compared with patients receiving placebo in PIPF-016 (p=0.036, rank ANCOVA); 26% of patients receiving Esbriet showed a decline of ≥50 m in 6MWT distance compared to 36% of patients receiving placebo.

In a pre-specified pooled analysis of studies PIPF-016, PIPF-004, and PIPF-006 at Month 12, all-cause mortality was significantly lower in Esbriet 2403 mg/day group (3.5%, 22 of 623 patients) compared with placebo (6.7%, 42 of 624 patients), resulting in a 48% reduction in the risk of all-cause mortality within the first 12 months (HR 0.52 [95% CI, 0.31–0.87], p=0.0107, log-rank test).

The study (SP3) in Japanese patients compared pirfenidone 1800 mg/day (comparable to 2403 mg/day in the US and European populations of PIPF-004/006 on a weight-normalised basis) with placebo (N=110, N=109, respectively). Treatment with pirfenidone significantly reduced mean decline in vital capacity (VC) at Week 52 (the primary endpoint) compared with placebo (-0.09±0.02 l versus -0.16±0.02 l respectively, p=0.042).

#### Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Esbriet in all subsets of the paediatric population in IPF (see section 4.2 for information on paediatric use).

## 5.2 Pharmacokinetic properties

#### Absorption

Administration of Esbriet capsules with food results in a large reduction in Cmax (by 50%) and a smaller effect on AUC, compared to the fasted state. Following oral administration of a single dose of 801 mg to healthy older adult volunteers (50-66 years of age) in the fed state, the rate of pirfenidone absorption slowed, while the AUC in the fed state was approximately 80-85% of the AUC observed in the fasted state. Bioequivalence was demonstrated in the fasted state when comparing the 801 mg tablet to three 267 mg capsules. In the fed state, the 801 mg tablet met bioequivalence criteria based on the AUC measurements compared to the capsules, while the 90% confidence intervals for Cmax (108.26% - 125.60%) slightly exceeded the upper bound of standard bioequivalence limit (90% CI: 80.00% - 125.00%). The effect of food on pirfenidone oral AUC was consistent between the tablet and capsule formulations. Compared to the fasted state, administration of either formulation with food reduced pirfenidone Cmax, with Esbriet tablet reducing the Cmax slightly less (by 40%) than Esbriet capsules (by 50%). A reduced incidence of adverse events (nausea and dizziness) was observed in fed subjects when compared to the fasted group. Therefore, it is recommended that Esbriet be administered with food to reduce the incidence of nausea and dizziness.

The absolute bioavailability of pirfenidone has not been determined in humans.

## Distribution

Pirfenidone binds to human plasma proteins, primarily to serum albumin. The overall mean binding ranged from 50% to 58% at concentrations observed in clinical studies (1 to 100 µg/ml). Mean apparent oral steady-state volume of distribution is approximately 70 l, indicating that pirfenidone distribution to tissues is modest.

## Biotransformation

Approximately 70–80% of pirfenidone is metabolised via CYP1A2 with minor contributions from other CYP isoenzymes including CYP2C9, 2C19, 2D6, and 2E1. *In vitro* data indicate some pharmacologically relevant activity of the major metabolite (5-carboxy-pirfenidone) at concentrations in excess of peak plasma concentrations in IPF patients. This may become clinically relevant in patients with moderate renal impairment where plasma exposure to 5-carboxy-pirfenidone is increased.

## Elimination

The oral clearance of pirfenidone appears modestly saturable. In a multiple-dose, dose-ranging study in healthy older adults administered doses ranging from 267 mg to 1,335 mg three times a day, the mean clearance decreased by approximately 25% above a dose of 801 mg three times a day. Following single dose administration of pirfenidone in healthy older adults, the mean apparent terminal elimination half-life was approximately 2.4 hours. Approximately 80% of an orally administered dose of pirfenidone is cleared in the urine within 24 hours of dosing. The majority of pirfenidone is excreted as the 5-carboxy-pirfenidone metabolite (>95% of that recovered), with less than 1% of pirfenidone excreted unchanged in urine.

## Special populations

### Hepatic impairment

The pharmacokinetics of pirfenidone and the 5-carboxy-pirfenidone metabolite were compared in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) and in subjects with normal hepatic function. Results showed that there was a mean increase of 60% in pirfenidone exposure after a single dose of 801 mg pirfenidone (3 x 267 mg capsule) in patients with moderate hepatic impairment. Pirfenidone should be used with caution in patients with mild to moderate hepatic impairment and patients should be monitored closely for signs of toxicity especially if they are concomitantly taking a known CYP1A2 inhibitor (see sections 4.2 and 4.4). Esbriet is contraindicated in severe hepatic impairment and end stage liver disease (see sections 4.2 and 4.3).

### Renal impairment

No clinically relevant differences in the pharmacokinetics of pirfenidone were observed in subjects with mild to severe renal impairment compared with subjects with normal renal function. The parent substance is predominantly metabolised to 5-carboxy-pirfenidone. The mean (SD) AUC<sub>0-∞</sub> of 5-carboxy-pirfenidone was significantly higher in the moderate ( $p = 0.009$ ) and severe ( $p < 0.0001$ ) renal impairment groups than in the group with normal renal function. ; 100 (26.3) mg•h/L and 168 (67.4) mg•h/L compared to 28.7 (4.99) mg•h/L respectively.

Renal Impairment Group	Statistics	AUC <sub>0-∞</sub> (mg•hr/L)	
		Pirfenidone	5-Carboxy-Pirfenidone
Normal n=6	Mean (SD)	42.6 (17.9)	28.7 (4.99)
	Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	42.0 (33.1-55.6)	30.8 (24.1-32.1)
Mild n=6	Mean (SD)	59.1 (21.5)	49.3 <sup>a</sup> (14.6)
	Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	51.6 (43.7-80.3)	43.0 (38.8-56.8)
Moderate n=6	Mean (SD)	63.5 (19.5)	100 <sup>b</sup> (26.3)
	Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	66.7 (47.7-76.7)	96.3 (75.2-123)
Severe n=6	Mean (SD)	46.7 (10.9)	168 <sup>c</sup> (67.4)
	Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	49.4 (40.7-55.8)	150 (123-248)

AUC<sub>0-∞</sub> = area under the concentration-time curve from time zero to infinity.

<sup>a</sup>p-value versus Normal = 1.00 (pair-wise comparison with Bonferroni)

<sup>b</sup>p-value versus Normal = 0.009 (pair-wise comparison with Bonferroni)

<sup>c</sup>p-value versus Normal < 0.0001 (pair-wise comparison with Bonferroni)

Exposure to 5-carboxy-pirfenidone increases 3.5-fold or more in patients with moderate renal impairment. Clinically relevant pharmacodynamic activity of the metabolite in patients with moderate renal impairment cannot be excluded. No dose adjustment is required in patients with mild renal impairment who are receiving pirfenidone. Pirfenidone should be used with caution in patients with moderate renal impairment. The use of pirfenidone is contraindicated in patients with severe renal impairment (CrCl <30ml/min) or end stage renal disease requiring dialysis (see sections 4.2 and 4.3).

Population pharmacokinetic analyses from 4 studies in healthy subjects or subjects with renal impairment and one study in patients with IPF showed no clinically relevant effect of age, gender or body size on the pharmacokinetics of pirfenidone.

### 5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenic potential.

In repeated dose toxicity studies increases in liver weight were observed in mice, rats and dogs; this was often accompanied by hepatic centrilobular hypertrophy. Reversibility was observed after cessation of treatment. An increased incidence of liver tumours was observed in carcinogenicity studies conducted in rats and mice. These hepatic findings are consistent with an induction of hepatic microsomal enzymes, an effect which has not been observed in patients receiving Esbriet. These findings are not considered relevant to humans.

A statistically significant increase in uterine tumours was observed in female rats administered 1,500 mg/kg/day, 37 times the human dose of 2,403 mg/day. The results of mechanistic studies indicate that the occurrence of uterine tumours is probably related to a chronic dopamine-mediated sex hormone imbalance involving a species-specific endocrine mechanism in the rat which is not present in humans.

Reproductive toxicology studies demonstrated no adverse effects on male and female fertility or postnatal development of offspring in rats and there was no evidence of teratogenicity in rats (1,000 mg/kg/day) or rabbits (300 mg/kg/day). In animals placental transfer of pirfenidone and/or its metabolites occurs with the potential for accumulation of pirfenidone and/or its metabolites in amniotic fluid. At high doses ( $\geq$ 450 mg/kg/day) rats exhibited a prolongation of oestrous cycle and a high incidence of irregular cycles. At high doses ( $\geq$ 1,000 mg/kg/day) rats exhibited a prolongation of gestation and reduction in fetal viability. Studies in lactating rats indicate that pirfenidone and/or its metabolites are excreted in milk with the potential for accumulation of pirfenidone and/or its metabolites in milk.

Pirfenidone showed no indication of mutagenic or genotoxic activity in a standard battery of tests and when tested under UV exposure was not mutagenic. When tested under UV exposure pirfenidone was positive in a photoclastogenic assay in Chinese hamster lung cells.

Phototoxicity and irritation were noted in guinea pigs after oral administration of pirfenidone and with exposure to UVA/UVB light. The severity of phototoxic lesions was minimised by application of sunscreen.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### Capsule content

Microcrystalline cellulose  
Croscarmellose sodium  
Povidone  
Magnesium stearate

#### Capsule shell

Titanium dioxide (E171)  
Gelatin

#### Printing Inks

Brown S-1-16530 or 03A2 inks containing:  
Shellac  
Iron oxide black (E172)  
Iron oxide red (E172)  
Iron oxide yellow (E172)  
Propylene glycol  
Ammonium hydroxide

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

### **6.3 Shelf life**

4 years for blisters.  
3 years for bottles.

### **6.4 Special precautions for storage**

Do not store above 30°C.

### **6.5 Nature and contents of container**

#### Pack sizes

##### 2-week treatment initiation pack

7 x PVC/PE/PCTFE aluminium foil blister strips, each containing 3 capsules (for the Week 1 dosing), packaged together with 7 x PVC/PE/PCTFE aluminium foil blister strips, each containing 6 capsules (for the Week 2 dosing). Each pack contains a total of 63 capsules.

*4-week treatment maintenance pack*

14 x PVC/PE/PCTFE aluminium foil blister strips each containing 18 capsules (2-day supply). There are 14 x 18 capsules in PVC/PE/PCTFE aluminium foil perforated blister strips for a total of 252 capsules per pack.

250 ml white HDPE bottle with child-resistant closure containing 270 capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

**6.6 Special precautions for disposal**

No special requirements.

**7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

**8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

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

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 28 February 2011  
Date of latest renewal: 08 September 2015

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 267 mg film-coated tablets  
Esbriet 534 mg film-coated tablets  
Esbriet 801 mg film-coated tablets

## **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

Each film-coated tablet contains 267 mg pirfenidone.  
Each film-coated tablet contains 534 mg pirfenidone.  
Each film-coated tablet contains 801 mg pirfenidone.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Film-coated tablet (tablet).

Esbriet 267 mg film-coated tablets are yellow, oval, approximately 1.3 x 0.6. cm biconvex film-coated tablets, debossed with “PFD”.

Esbriet 534 mg film-coated tablets are orange, oval, approximately 1.6 x 0.8 cm biconvex film-coated tablets, debossed with “PFD”.

Esbriet 801 mg film-coated tablets are brown, oval, approximately 2 x 0.9 cm biconvex film-coated tablets, debossed with “PFD”.

## **4. CLINICAL PARTICULARS**

### **4.1 Therapeutic indications**

Esbriet is indicated in adults for the treatment of mild to moderate idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).

### **4.2 Posology and method of administration**

Treatment with Esbriet should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of IPF.

#### Posology

##### Adults

Upon initiating treatment, the dose should be titrated to the recommended daily dose of 2403 mg/day over a 14-day period as follows:

- Days 1 to 7: a dose of 267 mg administered three times a day (801 mg/day)
- Days 8 to 14: a dose of 534 mg administered three times a day (1602 mg/day)
- Day 15 onward: a dose of 801 mg administered three times a day (2403 mg/day)

The recommended maintenance daily dose of Esbriet is 801 mg three times a day with food for a total of 2403 mg/day.

Doses above 2403 mg/day are not recommended for any patient (see section 4.9).

Patients who miss 14 consecutive days or more of Esbriet treatment should re-initiate therapy by undergoing the initial 2-week titration regimen up to the recommended daily dose.

For treatment interruption of less than 14 consecutive days, the dose can be resumed at the previous recommended daily dose without titration.

### Dose adjustments and other considerations for safe use

**Gastrointestinal events:** In patients who experience intolerance to therapy due to gastrointestinal undesirable effects, patients should be reminded to take the medicinal product with food. If symptoms persist, the dose of pirfenidone may be reduced to 267 mg – 534 mg, two to three times a day with food with re-escalation to the recommended daily dose as tolerated. If symptoms continue, patients may be instructed to interrupt treatment for one to two weeks to allow symptoms to resolve.

**Photosensitivity reaction or rash:** Patients who experience a mild to moderate photosensitivity reaction or rash should be reminded to use a sunblock daily and avoid exposure to the sun (see section 4.4). The dose of pirfenidone may be reduced to 801 mg each day (267 mg three times a day). If the rash persists after 7 days, Esbriet should be discontinued for 15 days, with re-escalation to the recommended daily dose in the same manner as the dose escalation period.

Patients who experience severe photosensitivity reaction or rash should be instructed to interrupt the dose and to seek medical advice (see section 4.4). Once the rash has resolved, Esbriet may be re-introduced and re-escalated up to the recommended daily dose at the discretion of the physician.

**Hepatic function:** In the event of significant elevation of alanine and/or aspartate aminotransferases (ALT/AST) with or without bilirubin elevation, the dose of pirfenidone should be adjusted or treatment discontinued according to the guidelines listed in section 4.4.

### Special populations

#### Elderly

No dose adjustment is necessary in patients 65 years and older (see section 5.2).

#### Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate hepatic impairment (i.e. Child-Pugh Class A and B). However, since plasma levels of pirfenidone may be increased in some individuals with mild to moderate hepatic impairment, caution should be used with Esbriet treatment in this population. Esbriet therapy should not be used in patients with severe hepatic impairment or end stage liver disease (see section 4.3, 4.4 and 5.2).

#### Renal impairment

No dose adjustment is necessary in patients with mild renal impairment. Esbriet should be used with caution in patients with moderate ( $\text{CrCl}$  30-50 ml/min) renal impairment. Esbriet therapy should not be used in patients with severe renal impairment ( $\text{CrCl} < 30$  ml/min) or end stage renal disease requiring dialysis (see sections 4.3 and 5.2).

#### Paediatric population

There is no relevant use of Esbriet in the paediatric population for the indication of IPF.

### Method of administration

Esbriet is for oral use. The tablets are to be swallowed whole with water and taken with food to reduce the possibility of nausea and dizziness (see sections 4.8 and 5.2).

## **4.3 Contraindications**

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- History of angioedema with pirfenidone (see section 4.4).
- Concomitant use of fluvoxamine (see section 4.5).
- Severe hepatic impairment or end stage liver disease (see sections 4.2 and 4.4).
- Severe renal impairment ( $\text{CrCl} < 30$  ml/min) or end stage renal disease requiring dialysis (see sections 4.2 and 5.2).

## **4.4 Special warnings and precautions for use**

### Hepatic function

Elevated transaminases have been commonly reported in patients treated with Esbriet. Liver function tests (ALT, AST and bilirubin) should be performed prior to the initiation of treatment with Esbriet, and subsequently at monthly intervals for the first 6 months and then every 3 months thereafter (see section 4.8).

If a patient exhibits an aminotransferase elevation  $>3$  to  $<5 \times$  ULN without bilirubin elevation and without symptoms or signs of drug-induced liver injury after starting Esbriet therapy, other causes should be excluded, and the patient monitored closely. Discontinuation of other medicines associated with liver toxicity should be considered. If clinically appropriate, the dose of Esbriet should be reduced or interrupted. Once liver function tests are within normal limits Esbriet may be re-escalated to the recommended daily dose if tolerated.

### Drug-induced liver injury

Uncommonly, elevations in AST and ALT were associated with concomitant bilirubin increases. Cases of severe drug-induced liver injury, including isolated cases with fatal outcome, have been reported post-marketing (see section 4.8).

In addition to the recommended regular monitoring of liver function tests, prompt clinical evaluation and measurement of liver function tests should be performed in patients who report symptoms that may indicate liver injury, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine, or jaundice.

If a patient exhibits an aminotransferase elevation  $>3$  to  $<5 \times$  ULN accompanied by hyperbilirubinaemia or clinical signs or symptoms indicative of liver injury, Esbriet should be permanently discontinued and the patient should not be rechallenged.

If a patient exhibits an aminotransferase elevation to  $\geq 5 \times$  ULN, Esbriet should be permanently discontinued and the patient should not be rechallenged.

### Hepatic impairment

In subjects with moderate hepatic impairment (i.e. Child-Pugh Class B), pirfenidone exposure was increased by 60%. Esbriet should be used with caution in patients with pre-existing mild to moderate hepatic impairment (i.e. Child-Pugh Class A and B) given the potential for increased pirfenidone exposure. Patients should be monitored closely for signs of toxicity especially if they are concomitantly taking a known CYP1A2 inhibitor (see sections 4.5 and 5.2). Esbriet has not been studied in individuals with severe hepatic impairment and Esbriet must not be used in patients with severe hepatic impairment (see section 4.3).

### Photosensitivity reaction and rash

Exposure to direct sunlight (including sunlamps) should be avoided or minimised during treatment with Esbriet. Patients should be instructed to use a sunblock daily, to wear clothing that protects against sun exposure, and to avoid other medicinal products known to cause photosensitivity. Patients should be instructed to report symptoms of photosensitivity reaction or rash to their physician. Severe photosensitivity reactions are uncommon. Dose adjustments or temporary treatment discontinuation may be necessary in mild to severe cases of photosensitivity reaction or rash (see section 4.2).

### Angioedema/Anaphylaxis

Reports of angioedema (some serious) such as swelling of the face, lips and/or tongue which may be associated with difficulty breathing or wheezing have been received in association with use of Esbriet in the post-marketing setting. Reports of anaphylactic reactions have also been received. Therefore, patients who develop signs or symptoms of angioedema or severe allergic reactions following administration of Esbriet should immediately discontinue treatment. Patients with angioedema or

severe allergic reactions should be managed according to standard of care. Esbriet must not be used in patients with a history of angioedema or hypersensitivity due to Esbriet (see section 4.3).

#### Dizziness

Dizziness has been reported in patients taking Esbriet. Therefore, patients should know how they react to this medicinal product before they engage in activities requiring mental alertness or coordination (see section 4.7). In clinical studies, most patients who experienced dizziness had a single event, and most events resolved, with a median duration of 22 days. If dizziness does not improve or if it worsens in severity, dose adjustment or even discontinuation of Esbriet may be warranted.

#### Fatigue

Fatigue has been reported in patients taking Esbriet. Therefore, patients should know how they react to this medicinal product before they engage in activities requiring mental alertness or coordination (see section 4.7).

#### Weight loss

Weight loss has been reported in patients treated with Esbriet (see section 4.8). Physicians should monitor patient's weight, and when appropriate encourage increased caloric intake if weight loss is considered to be of clinical significance.

#### Hyponatraemia

Hyponatraemia has been reported in patients treated with Esbriet (see section 4.8). As the symptoms of hyponatraemia may be subtle and masked by the presence of concomitant morbidities, regular monitoring of the relevant laboratory parameters is recommended, especially in the presence of evocative signs and symptoms such as nausea, headache or dizziness.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Approximately 70–80% of pirfenidone is metabolised via CYP1A2 with minor contributions from other CYP isoenzymes including CYP2C9, 2C19, 2D6, and 2E1.

Consumption of grapefruit juice is associated with inhibition of CYP1A2 and should be avoided during treatment with pirfenidone.

#### Fluvoxamine and inhibitors of CYP1A2

In a Phase 1 study, the co-administration of Esbriet and fluvoxamine (a strong inhibitor of CYP1A2 with inhibitory effects on other CYP isoenzymes [CYP2C9, 2C19, and 2D6]) resulted in a 4-fold increase in exposure to pirfenidone in non-smokers.

Esbriet is contraindicated in patients with concomitant use of fluvoxamine (see section 4.3). Fluvoxamine should be discontinued prior to the initiation of Esbriet therapy and avoided during Esbriet therapy due to the reduced clearance of pirfenidone. Other therapies that are inhibitors of both CYP1A2 and one or more other CYP isoenzymes involved in the metabolism of pirfenidone (e.g. CYP2C9, 2C19, and 2D6) should be avoided during pirfenidone treatment.

*In vitro* and *in vivo* extrapolations indicate that strong and selective inhibitors of CYP1A2 (e.g. enoxacin) have the potential to increase the exposure to pirfenidone by approximately 2 to 4-fold. If concomitant use of Esbriet with a strong and selective inhibitor of CYP1A2 cannot be avoided, the dose of pirfenidone should be reduced to 801 mg daily (267 mg, three times a day). Patients should be closely monitored for emergence of adverse reactions associated with Esbriet therapy. Discontinue Esbriet if necessary (see sections 4.2 and 4.4).

Co-administration of Esbriet and 750 mg of ciprofloxacin (a moderate inhibitor of CYP1A2) increased the exposure to pirfenidone by 81%. If ciprofloxacin at the dose of 750 mg two times a day cannot be avoided, the dose of pirfenidone should be reduced to 1602 mg daily (534 mg, three times a day).

Esbriet should be used with caution when ciprofloxacin is used at a dose of 250 mg or 500 mg once or two times a day.

Esbriet should be used with caution in patients treated with other moderate inhibitors of CYP1A2 (e.g. amiodarone, propafenone).

Special care should also be exercised if CYP1A2 inhibitors are being used concomitantly with potent inhibitors of one or more other CYP isoenzymes involved in the metabolism of pirfenidone such as CYP2C9 (e.g. amiodarone, fluconazole), 2C19 (e.g. chloramphenicol) and 2D6 (e.g. fluoxetine, paroxetine).

#### Cigarette smoking and inducers of CYP1A2

A Phase 1 interaction study evaluated the effect of cigarette smoking (CYP1A2 inducer) on the pharmacokinetics of pirfenidone. The exposure to pirfenidone in smokers was 50% of that observed in non-smokers. Smoking has the potential to induce hepatic enzyme production and thus increase medicinal product clearance and decrease exposure. Concomitant use of strong inducers of CYP1A2 including smoking should be avoided during Esbriet therapy based on the observed relationship between cigarette smoking and its potential to induce CYP1A2. Patients should be encouraged to discontinue use of strong inducers of CYP1A2 and to stop smoking before and during treatment with pirfenidone.

In the case of moderate inducers of CYP1A2 (e.g. omeprazole), concomitant use may theoretically result in a lowering of pirfenidone plasma levels.

Co-administration of medicinal products that act as potent inducers of both CYP1A2 and the other CYP isoenzymes involved in the metabolism of pirfenidone (e.g. rifampicin) may result in significant lowering of pirfenidone plasma levels. These medicinal products should be avoided whenever possible.

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

#### Pregnancy

There are no data from the use of Esbriet in pregnant women.

In animals placental transfer of pirfenidone and/or its metabolites occurs with the potential for accumulation of pirfenidone and/or its metabolites in amniotic fluid.

At high doses ( $\geq 1,000$  mg/kg/day) rats exhibited prolongation of gestation and reduction in foetal viability.

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Esbriet during pregnancy.

#### Breast-feeding

It is unknown whether pirfenidone or its metabolites are excreted in human milk. Available pharmacokinetic data in animals have shown excretion of pirfenidone and/or its metabolites in milk with the potential for accumulation of pirfenidone and/or its metabolites in milk (see section 5.3). A risk to the breastfed infant cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue from Esbriet therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of Esbriet therapy for the mother.

#### Fertility

No adverse effects on fertility were observed in preclinical studies (see section 5.3).

## 4.7 Effects on ability to drive and use machines

Esbriet may cause dizziness and fatigue, which could have a moderate influence on the ability to drive or use machines, therefore patients should exercise caution when driving or operating machinery if they experience these symptoms.

## 4.8 Undesirable effects

### Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions during clinical study experience with Esbriet at a dose of 2,403 mg/day compared to placebo, respectively, were nausea (32.4% versus 12.2%), rash (26.2% versus 7.7%), diarrhoea (18.8% versus 14.4%), fatigue (18.5% versus 10.4%), dyspepsia (16.1% versus 5.0%), anorexia (11.4% versus 3.5%), headache (10.1% versus 7.7%), and photosensitivity reaction (9.3% versus 1.1%).

### Tabulated list of adverse reactions

The safety of Esbriet has been evaluated in clinical studies including 1,650 volunteers and patients. More than 170 patients have been investigated in open studies for more than five years and some for up to 10 years.

Table 1 shows the adverse reactions reported at a frequency of  $\geq 2\%$  in 623 patients receiving Esbriet at the recommended dose of 2,403 mg/day in three pooled pivotal Phase 3 studies. Adverse reactions from post-marketing experience are also listed in Table 1. Adverse reactions are listed by System Organ Class (SOC) and within each frequency grouping [Very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $<1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $<1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $<1/1,000$ ), not known (cannot be estimated from the available data)] the adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

**Table 1 Adverse reactions by SOC and MedDRA frequency**

<b>Infections and infestations</b>	
Common	Upper respiratory tract infection; urinary tract infection
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	
Rare	Agranulocytosis <sup>1</sup>
<b>Immune system disorders</b>	
Uncommon	Angioedema <sup>1</sup>
Not known	Anaphylaxis <sup>1</sup>
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Very Common	Anorexia
Common	Weight decreased; decreased appetite
Uncommon	Hyponatraemia <sup>1</sup>
<b>Psychiatric disorders</b>	
Common	Insomnia
<b>Nervous system disorders</b>	
Very Common	Headache
Common	Dizziness; somnolence; dysgeusia; lethargy
<b>Vascular disorders</b>	
Common	Hot flush
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	
Common	Dyspnoea; cough; productive cough
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Very Common	Dyspepsia; nausea; diarrhoea

**Table 1 Adverse reactions by SOC and MedDRA frequency**

Common	Gastroesophageal reflux disease; vomiting; abdominal distension; abdominal discomfort; abdominal pain; abdominal pain upper; stomach discomfort; gastritis; constipation; flatulence
<b>Hepatobiliary disorders</b>	
Common	ALT increased; AST increased; gamma glutamyl transferase increased
Uncommon	Total serum bilirubin increased in combination with increases of ALT and AST <sup>1</sup> ; Drug-induced liver injury <sup>2</sup>
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	
Very Common	Photosensitivity reaction; rash
Common	Pruritus; erythema; dry skin; rash erythematous; rash macular; rash pruritic
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	
Common	Myalgia; arthralgia
<b>General disorders and administration site conditions</b>	
Very Common	Fatigue
Common	Asthenia; non-cardiac chest pain
<b>Injury poisoning and procedural complications</b>	
Common	Sunburn

1. Identified through post-marketing surveillance

2. Cases of severe drug-induced liver injury, including reports with fatal outcome have been identified through post-marketing surveillance (see section 4.3, 4.4).

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

#### **4.9 Overdose**

There is limited clinical experience with overdose. Multiple doses of pirfenidone up to a total dose of 4,806 mg/day were administered as six 267 mg capsules three times daily to healthy adult volunteers over a 12-day dose escalation period. Adverse reactions were mild, transient, and consistent with the most frequently reported adverse reactions for pirfenidone.

In the event of a suspected overdose, supportive medical care should be provided including monitoring of vital signs and close observation of the clinical status of the patient.

### **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

#### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, other immunosuppressants, ATC code: L04AX05

The mechanism of action of pirfenidone has not been fully established. However, existing data suggest that pirfenidone exerts both antifibrotic and anti-inflammatory properties in a variety of *in vitro* systems and animal models of pulmonary fibrosis (bleomycin- and transplant-induced fibrosis).

IPF is a chronic fibrotic and inflammatory pulmonary disease affected by the synthesis and release of pro-inflammatory cytokines including tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-1-beta (IL-1 $\beta$ ) and pirfenidone has been shown to reduce the accumulation of inflammatory cells in response to various stimuli.

Pirfenidone attenuates fibroblast proliferation, production of fibrosis-associated proteins and cytokines, and the increased biosynthesis and accumulation of extracellular matrix in response to cytokine growth factors such as, transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) and platelet-derived growth factor (PDGF).

### Clinical efficacy

The clinical efficacy of Esbriet has been studied in four Phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled studies in patients with IPF. Three of the Phase 3 studies (PIPF-004, PIPF-006, and PIPF-016) were multinational, and one (SP3) was conducted in Japan.

PIPF-004 and PIPF-006 compared treatment with Esbriet 2403 mg/day to placebo. The studies were nearly identical in design, with few exceptions including an intermediate dose group (1,197 mg/day) in PIPF-004. In both studies, treatment was administered three times daily for a minimum of 72 weeks. The primary endpoint in both studies was the change from Baseline to Week 72 in percent predicted Forced Vital Capacity (FVC).

In study PIPF-004, the decline of percent predicted FVC from Baseline at Week 72 of treatment was significantly reduced in patients receiving Esbriet (N=174) compared with patients receiving placebo (N=174; p=0.001, rank ANCOVA). Treatment with Esbriet also significantly reduced the decline of percent predicted FVC from Baseline at Weeks 24 (p=0.014), 36 (p<0.001), 48 (p<0.001), and 60 (p<0.001). At Week 72, a decline from baseline in percent predicted FVC of  $\geq 10\%$  (a threshold indicative of the risk of mortality in IPF) was seen in 20% of patients receiving Esbriet compared to 35% receiving placebo (Table 2).

**Table 2 Categorical assessment of change from Baseline to Week 72 in percent predicted FVC in study PIPF-004**

	<b>Pirfenidone 2,403 mg/day (N = 174)</b>	<b>Placebo (N = 174)</b>
Decline of $\geq 10\%$ or death or lung transplant	35 (20%)	60 (34%)
Decline of less than 10%	97 (56%)	90 (52%)
No decline (FVC change >0%)	42 (24%)	24 (14%)

Although there was no difference between patients receiving Esbriet compared to placebo in change from Baseline to Week 72 of distance walked during a six minute walk test (6MWT) by the prespecified rank ANCOVA, in an *ad hoc* analysis, 37% of patients receiving Esbriet showed a decline of  $\geq 50$  m in 6MWT distance, compared to 47% of patients receiving placebo in PIPF-004.

In study PIPF-006, treatment with Esbriet (N=171) did not reduce the decline of percent predicted FVC from Baseline at Week 72 compared with placebo (N=173; p=0.501). However, treatment with Esbriet reduced the decline of percent predicted FVC from Baseline at Weeks 24 (p<0.001), 36 (p=0.011), and 48 (p=0.005). At Week 72, a decline in FVC of  $\geq 10\%$  was seen in 23% of patients receiving Esbriet and 27% receiving placebo (Table 3).

**Table 3 Categorical assessment of change from Baseline to Week 72 in percent predicted FVC in study PIPF-006**

	<b>Pirfenidone 2,403 mg/day (N = 171)</b>	<b>Placebo (N = 173)</b>
Decline of $\geq 10\%$ or death or lung transplant	39 (23%)	46 (27%)
Decline of less than 10%	88 (52%)	89 (51%)
No decline (FVC change >0%)	44 (26%)	38 (22%)

The decline in 6MWT distance from Baseline to Week 72 was significantly reduced compared with placebo in study PIPF-006 (p<0.001, rank ANCOVA). Additionally, in an *ad hoc* analysis, 33% of

patients receiving Esbriet showed a decline of  $\geq 50$  m in 6MWT distance, compared to 47% of patients receiving placebo in PIPF-006.

In a pooled analysis of survival in PIPF-004 and PIPF-006 the mortality rate with Esbriet 2403 mg/day group was 7.8% compared with 9.8% with placebo (HR 0.77 [95% CI, 0.47–1.28]).

PIPF-016 compared treatment with Esbriet 2,403 mg/day to placebo. Treatment was administered three times daily for 52 weeks. The primary endpoint was the change from Baseline to Week 52 in percent predicted FVC. In a total of 555 patients, the median baseline percent predicted FVC and %DL<sub>CO</sub> were 68% (range: 48–91%) and 42% (range: 27–170%), respectively. Two percent of patients had percent predicted FVC below 50% and 21% of patients had a percent predicted DL<sub>CO</sub> below 35% at Baseline.

In study PIPF-016, the decline of percent predicted FVC from Baseline at Week 52 of treatment was significantly reduced in patients receiving Esbriet (N=278) compared with patients receiving placebo (N=277; p<0.000001, rank ANCOVA). Treatment with Esbriet also significantly reduced the decline of percent predicted FVC from Baseline at Weeks 13 (p<0.000001), 26 (p<0.000001), and 39 (p=0.000002). At Week 52, a decline from Baseline in percent predicted FVC of  $\geq 10\%$  or death was seen in 17% of patients receiving Esbriet compared to 32% receiving placebo (Table 4).

**Table 4 Categorical assessment of change from Baseline to Week 52 in percent predicted FVC in study PIPF-016**

	<b>Pirfenidone 2,403 mg/day (N = 278)</b>	<b>Placebo (N = 277)</b>
Decline of $\geq 10\%$ or death	46 (17%)	88 (32%)
Decline of less than 10%	169 (61%)	162 (58%)
No decline (FVC change >0%)	63 (23%)	27 (10%)

The decline in distance walked during a 6MWT from Baseline to Week 52 was significantly reduced in patients receiving Esbriet compared with patients receiving placebo in PIPF-016 (p=0.036, rank ANCOVA); 26% of patients receiving Esbriet showed a decline of  $\geq 50$  m in 6MWT distance compared to 36% of patients receiving placebo.

In a pre-specified pooled analysis of studies PIPF-016, PIPF-004, and PIPF-006 at Month 12, all-cause mortality was significantly lower in Esbriet 2403 mg/day group (3.5%, 22 of 623 patients) compared with placebo (6.7%, 42 of 624 patients), resulting in a 48% reduction in the risk of all-cause mortality within the first 12 months (HR 0.52 [95% CI, 0.31–0.87], p=0.0107, log-rank test).

The study (SP3) in Japanese patients compared pirfenidone 1800 mg/day (comparable to 2403 mg/day in the US and European populations of PIPF-004/006 on a weight-normalised basis) with placebo (N=110, N=109, respectively). Treatment with pirfenidone significantly reduced mean decline in vital capacity (VC) at Week 52 (the primary endpoint) compared with placebo (-0.09±0.02 l versus -0.16±0.02 l respectively, p=0.042).

#### Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Esbriet in all subsets of the paediatric population in IPF (see section 4.2 for information on paediatric use).

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

#### Absorption

Administration of Esbriet capsules with food results in a large reduction in Cmax (by 50%) and a smaller effect on AUC, compared to the fasted state. Following oral administration of a single dose of 801 mg to healthy older adult volunteers (50–66 years of age) in the fed state, the rate of pirfenidone

absorption slowed, while the AUC in the fed state was approximately 80-85% of the AUC observed in the fasted state. Bioequivalence was demonstrated in the fasted state when comparing the 801 mg tablet to three 267 mg capsules. In the fed state, the 801 mg tablet met bioequivalence criteria based on the AUC measurements compared to the capsules, while the 90% confidence intervals for Cmax (108.26% - 125.60%) slightly exceeded the upper bound of standard bioequivalence limit (90% CI: 80.00% - 125.00%). The effect of food on pirfenidone oral AUC was consistent between the tablet and capsule formulations. Compared to the fasted state, administration of either formulation with food reduced pirfenidone Cmax, with Esbriet tablet reducing the Cmax slightly less (by 40%) than Esbriet capsules (by 50%). A reduced incidence of adverse events (nausea and dizziness) was observed in fed subjects when compared to the fasted group. Therefore, it is recommended that Esbriet be administered with food to reduce the incidence of nausea and dizziness.

The absolute bioavailability of pirfenidone has not been determined in humans.

### Distribution

Pirfenidone binds to human plasma proteins, primarily to serum albumin. The overall mean binding ranged from 50% to 58% at concentrations observed in clinical studies (1 to 100 µg/ml). Mean apparent oral steady-state volume of distribution is approximately 70 l, indicating that pirfenidone distribution to tissues is modest.

### Biotransformation

Approximately 70–80% of pirfenidone is metabolised via CYP1A2 with minor contributions from other CYP isoenzymes including CYP2C9, 2C19, 2D6, and 2E1. *In vitro* data indicate some pharmacologically relevant activity of the major metabolite (5-carboxy-pirfenidone) at concentrations in excess of peak plasma concentrations in IPF patients. This may become clinically relevant in patients with moderate renal impairment where plasma exposure to 5-carboxy-pirfenidone is increased

### Elimination

The oral clearance of pirfenidone appears modestly saturable. In a multiple-dose, dose-ranging study in healthy older adults administered doses ranging from 267 mg to 1,335 mg three times a day, the mean clearance decreased by approximately 25% above a dose of 801 mg three times a day. Following single dose administration of pirfenidone in healthy older adults, the mean apparent terminal elimination half-life was approximately 2.4 hours. Approximately 80% of an orally administered dose of pirfenidone is cleared in the urine within 24 hours of dosing. The majority of pirfenidone is excreted as the 5-carboxy-pirfenidone metabolite (>95% of that recovered), with less than 1% of pirfenidone excreted unchanged in urine.

### Special populations

#### Hepatic impairment

The pharmacokinetics of pirfenidone and the 5-carboxy-pirfenidone metabolite were compared in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) and in subjects with normal hepatic function. Results showed that there was a mean increase of 60% in pirfenidone exposure after a single dose of 801 mg pirfenidone (3 x 267 mg capsule) in patients with moderate hepatic impairment. Pirfenidone should be used with caution in patients with mild to moderate hepatic impairment and patients should be monitored closely for signs of toxicity especially if they are concomitantly taking a known CYP1A2 inhibitor (see sections 4.2 and 4.4). Esbriet is contraindicated in severe hepatic impairment and end stage liver disease (see sections 4.2 and 4.3).

#### Renal impairment

No clinically relevant differences in the pharmacokinetics of pirfenidone were observed in subjects with mild to severe renal impairment compared with subjects with normal renal function. The parent substance is predominantly metabolised to 5-carboxy-pirfenidone. The mean (SD) AUC<sub>0-∞</sub> of 5-carboxy-pirfenidone was significantly higher in the moderate ( $p = 0.009$ ) and severe ( $p < 0.0001$ ) renal impairment groups than in the group with normal renal function; 100 (26.3) mg•h/L and 168 (67.4) mg•h/L compared to 28.7 (4.99) mg•h/L respectively.

Renal Impairment Group	Statistics	AUC <sub>0-∞</sub> (mg•hr/L)	
		Pirfenidone	5-Carboxy-Pirfenidone
Normal n=6	Mean (SD) Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	42.6 (17.9) 42.0 (33.1-55.6)	28.7 (4.99) 30.8 (24.1-32.1)
Mild n=6	Mean (SD) Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	59.1 (21.5) 51.6 (43.7-80.3)	49.3 <sup>a</sup> (14.6) 43.0 (38.8-56.8)
Moderate n=6	Mean (SD) Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	63.5 (19.5) 66.7 (47.7-76.7)	100 <sup>b</sup> (26.3) 96.3 (75.2-123)
Severe n=6	Mean (SD) Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	46.7 (10.9) 49.4 (40.7-55.8)	168 <sup>c</sup> (67.4) 150 (123-248)

AUC<sub>0-∞</sub> = area under the concentration-time curve from time zero to infinity.

<sup>a</sup> p-value versus Normal = 1.00 (pair-wise comparison with Bonferroni)

<sup>b</sup> p-value versus Normal = 0.009 (pair-wise comparison with Bonferroni)

<sup>c</sup> p-value versus Normal < 0.0001 (pair-wise comparison with Bonferroni)

Exposure to 5-carboxy-pirfenidone increases 3.5-fold or more in patients with moderate renal impairment. Clinically relevant pharmacodynamic activity of the metabolite in patients with moderate renal impairment cannot be excluded. No dose adjustment is required in patients with mild renal impairment who are receiving pirfenidone. Pirfenidone should be used with caution in patients with moderate renal impairment. The use of pirfenidone is contraindicated in patients with severe renal impairment (CrCl <30ml/min) or end stage renal disease requiring dialysis (see sections 4.2 and 4.3).

Population pharmacokinetic analyses from 4 studies in healthy subjects or subjects with renal impairment and one study in patients with IPF showed no clinically relevant effect of age, gender or body size on the pharmacokinetics of pirfenidone.

### 5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenic potential.

In repeated dose toxicity studies increases in liver weight were observed in mice, rats and dogs; this was often accompanied by hepatic centrilobular hypertrophy. Reversibility was observed after cessation of treatment. An increased incidence of liver tumours was observed in carcinogenicity studies conducted in rats and mice. These hepatic findings are consistent with an induction of hepatic microsomal enzymes, an effect which has not been observed in patients receiving Esbriet. These findings are not considered relevant to humans.

A statistically significant increase in uterine tumours was observed in female rats administered 1,500 mg/kg/day, 37 times the human dose of 2,403 mg/day. The results of mechanistic studies indicate that the occurrence of uterine tumours is probably related to a chronic dopamine-mediated sex hormone imbalance involving a species-specific endocrine mechanism in the rat which is not present in humans.

Reproductive toxicology studies demonstrated no adverse effects on male and female fertility or postnatal development of offspring in rats and there was no evidence of teratogenicity in rats (1,000 mg/kg/day) or rabbits (300 mg/kg/day). In animals placental transfer of pirfenidone and/or its metabolites occurs with the potential for accumulation of pirfenidone and/or its metabolites in amniotic fluid. At high doses ( $\geq$ 450 mg/kg/day) rats exhibited a prolongation of oestrous cycle and a high incidence of irregular cycles. At high doses ( $\geq$ 1,000 mg/kg/day) rats exhibited a prolongation of gestation and reduction in fetal viability. Studies in lactating rats indicate that pirfenidone and/or its metabolites are excreted in milk with the potential for accumulation of pirfenidone and/or its metabolites in milk.

Pirfenidone showed no indication of mutagenic or genotoxic activity in a standard battery of tests and when tested under UV exposure was not mutagenic. When tested under UV exposure pirfenidone was positive in a photoclastogenic assay in Chinese hamster lung cells.

Phototoxicity and irritation were noted in guinea pigs after oral administration of pirfenidone and with exposure to UVA/UVB light. The severity of phototoxic lesions was minimised by application of sunscreen.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### Tablet core

Microcrystalline cellulose  
Croscarmellose sodium  
Povidone K30  
Colloidal anhydrous silica  
Magnesium stearate

#### Film coat

Polyvinyl alcohol  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol 3350  
Talc  
267 mg tablet  
Iron oxide yellow (E172)  
534 mg tablet  
Iron oxide yellow (E172)  
Iron oxide red (E172)  
801 mg tablet  
Iron oxide red (E172)  
Iron oxide black (E172)

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

### **6.3 Shelf life**

#### 267 mg tablet and 801 mg tablet

3 years for blisters.  
4 years for bottles.

#### 534 mg tablet

2 years.

### **6.4 Special precautions for storage**

This medicinal product does not require any special storage conditions.

### **6.5 Nature and contents of container**

High-Density Polyethylene (HDPE) bottle with a child-resistant and tamper-evident screw cap  
Pack sizes

#### 267 mg film-coated tablets

1 bottle containing 21 film-coated tablets

2 bottles each containing 21 film-coated tablets (42 film-coated tablets in total)  
1 bottle containing 42 film-coated tablets  
1 bottle containing 90 film-coated tablets  
2 bottles each containing 90 film-coated tablets (180 film-coated tablets in total)  
1 bottle containing 180 film-coated tablets

534 mg film-coated tablets

1 bottle containing 21 film-coated tablets  
1 bottle containing 90 film-coated tablets

801 mg film-coated tablets

1 bottle containing 90 film-coated tablets

PVC/Aclar (PCTFE) aluminium foil blister

Pack sizes

267 mg film-coated tablets

1 blister containing 21 film-coated tablets (21 in total)  
2 blisters each containing 21 film-coated tablets (42 in total)  
4 blisters each containing 21 film-coated tablets (84 in total)  
8 blisters each containing 21 Film-coated tablets (168 in total)

2-week treatment initiation pack: multipack containing 63 (1 pack containing 1 blister of 21 and 1 pack containing 2 blisters of 21) film-coated tablets

Continuation pack: multipack containing 252 (3 packs each containing 4 blisters of 21) film-coated tablets

801 mg film-coated tablets

4 blisters each containing 21 film-coated tablets (84 in total)

Continuation pack: multipack containing 252 (3 packs each containing 4 blisters of 21) film-coated tablets

Not all pack sizes may be marketed.

## **6.6 Special precautions for disposal**

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/11/667/005  
EU/1/11/667/006  
EU/1/11/667/007  
EU/1/11/667/008  
EU/1/11/667/009

EU/1/11/667/010  
EU/1/11/667/011  
EU/1/11/667/012  
EU/1/11/667/013  
EU/1/11/667/014  
EU/1/11/667/015  
EU/1/11/667/016  
EU/1/11/667/017  
EU/1/11/667/018  
EU/1/11/667/019  
EU/1/11/667/020  
EU/1/11/667/021

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 28 February 2011

Date of latest renewal: 08 September 2015

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

## **A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

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

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

## **B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

## **C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

- **Periodic Safety Update Reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

## **D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

The MAH must ensure that at launch all physicians who are expected to prescribe Esbriet are provided with a physician information pack containing the following:

- Product information (SPC)
- Physician information (safety checklists)
- Patient information (PIL)

The safety checklist about Esbriet should contain the following key elements related to liver function, drug-induced liver injury and photosensitivity:

*Liver function, drug-induced liver injury*

- Esbriet is contraindicated in patients with severe hepatic impairment or end stage liver disease.
- Elevations of serum transaminases can occur during treatment with Esbriet.
- There is a need to monitor liver function tests prior to initiation of treatment with Esbriet and at regular intervals thereafter.
- Close monitoring is required of any patients who develop liver enzyme elevation with appropriate dose adjustment or discontinuation.
- Prompt clinical evaluation and liver function tests for patients who develop signs or symptoms of liver injury.

*Photosensitivity*

- Patients should be informed that Esbriet is known to be associated with photosensitivity reactions and that preventative measures have to be taken.
- Patients are advised to avoid or reduce exposure to direct sunlight (including sunlamps).
- Patients should be instructed to use a sunblock daily, to wear clothing that protects against sun exposure, and to avoid other medications known to cause photosensitivity.

The physician information should encourage the prescribers to report serious adverse reactions and clinically significant ADRs of special interest including:

- Photosensitivity reactions and skin rashes
- Abnormal liver function tests
- Drug-induced liver injury
- Any other clinically significant ADRs based on the judgment of the prescriber

**ANNEX III**  
**LABELLING AND PACKAGE LEAFLET**

## **A. LABELLING**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****CARTON - BOTTLE 250 ML****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 267 mg hard capsules

Pirfenidone

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each capsule contains 267 mg pirfenidone.

**3. LIST OF EXCIPIENTS****4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Hard capsule

270 capsules

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.

Oral use.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Do not store above 30°C.

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/11/667/003

**13. BATCH NUMBER**

Batch

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

Medicinal product subject to medical prescription.

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Esbriet

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

<2D barcode carrying the unique identifier included.>

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC:

SN:

NN:

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****CARTON –2-WEEK TREATMENT INITIATION PACK (7 X 3 CAPSULES AND 7 X 6 CAPSULES CONFIGURATION)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 267 mg hard capsules

Pirfenidone

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each capsule contains 267 mg pirfenidone.

**3. LIST OF EXCIPIENTS****4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Hard capsule

Initiation Pack

2-week treatment initiation pack (63 capsules):

Week 1 – 21 capsules (7 blister strips, each with 3 capsules)  
Week 2 – 42 capsules (7 blister strips, each with 6 capsules)

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.

Oral use.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Do not store above 30°C.

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/11/667/001

**13. BATCH NUMBER**

Batch

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

Medicinal product subject to medical prescription.

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Esbriet

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

<2D barcode carrying the unique identifier included.>

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC:

SN:

NN:

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****OUTER CARTON – 4-WEEK TREATMENT MAINTENANCE PACK CONTAINING 252 CAPSULES (14 X 18 CAPSULES CONFIGURATION)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 267 mg hard capsules

Pirfenidone

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each capsule contains 267 mg pirfenidone.

**3. LIST OF EXCIPIENTS****4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Hard capsule

4-week treatment pack of 252 capsules

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.

Oral use.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Do not store above 30°C.

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/11/667/002

**13. BATCH NUMBER**

Batch

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

Medicinal product subject to medical prescription.

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Esbriet

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

<2D barcode carrying the unique identifier included.>

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC:

SN:

NN:

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING****LABEL - BOTTLE 250 ML****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 267 mg hard capsules

Pirfenidone

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each capsule contains 267 mg pirfenidone.

**3. LIST OF EXCIPIENTS****4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Hard capsule  
270 capsules

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.  
Oral use.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Do not store above 30°C.

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/11/667/003

**13. BATCH NUMBER**

Batch

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

Medicinal product subject to medical prescription.

**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE****17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE****18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTER STRIPS**

**BLISTER STRIPS – 2-WEEK TREATMENT INITIATION PACK (7 X 3 CAPSULES AND 7 X 6 CAPSULES CONFIGURATION)**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 267 mg hard capsules

Pirfenidone

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Roche Registration GmbH.

**3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Lot

**5. OTHER**

Week 1, Week 2



**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTER STRIPS**

**BLISTER STRIPS – 4-WEEK TREATMENT PACK OF 252 CAPSULES**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 267 mg hard capsules

Pirfenidone

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Roche Registration GmbH.

**3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Lot

**5. OTHER**



**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 267 mg film-coated tablets

Pirfenidone

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains 267 mg pirfenidone.

**3. LIST OF EXCIPIENTS****4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

21 tablets

42 tablets

90 tablets

180 tablets

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use

Oral use

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

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

**13. BATCH NUMBER**

Batch

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

esbriet 267 mg tablets

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 534 mg film-coated tablets

Pirfenidone

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains 534 mg pirfenidone.

**3. LIST OF EXCIPIENTS****4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

21 tablets

90 tablets

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use

Oral use

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS****10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

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

**13. BATCH NUMBER**

Batch

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

esbriet 534 mg tablets

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC:

SN:

NN:

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 801 mg film-coated tablets

Pirfenidone

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains 801 mg pirfenidone.

**3. LIST OF EXCIPIENTS****4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

90 tablets

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use

Oral use

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS****10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/11/667/011 90 tablets

**13. BATCH NUMBER**

Batch

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

esbriet 801 mg tablets

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC:

SN:

NN:

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****CARTON** Film-coated Tablets in Blisters**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 267 mg film-coated tablets

Pirfenidone

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains 267 mg pirfenidone.

**3. LIST OF EXCIPIENTS****4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

1 blister containing 21 film-coated tablets (21 in total)  
2 blisters each containing 21 film-coated tablets (42 in total)  
4 blisters each containing 21 film-coated tablets (84 in total)  
8 blisters each containing 21 Film-coated tablets (168 in total)

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use  
Oral use

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

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

**13. BATCH NUMBER**

Batch

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

esbriet 267 mg tablets

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC:

SN:

NN:

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****CARTON Film-coated Tablets in Blisters Multi Pack 63 – (INCLUDING BLUE BOX)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 267 mg film-coated tablets

Pirfenidone

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains 267 mg pirfenidone.

**3. LIST OF EXCIPIENTS****4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

Multilipack: 63 (1 pack containing 1 blister of 21 and 1 pack containing 2 blisters of 21) film-coated tablets

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use  
Oral use

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS****10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

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

**13. BATCH NUMBER**

Batch

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

esbriet 267 mg tablets

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****CARTON Film-coated Tablets in Blisters Multi Pack 252 – (INCLUDING BLUE BOX)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 267 mg film-coated tablets

Pirfenidone

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains 267 mg pirfenidone.

**3. LIST OF EXCIPIENTS****4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

Multipack containing 252 (3 packs each containing 4 blisters of 21) film-coated Tablets

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use

Oral use

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS****10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

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

**13. BATCH NUMBER**

Batch

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

esbriet 267 mg tablets

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****CARTON** Film-coated tablets in Blisters**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 801 mg film-coated tablets

Pirfenidone

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains 801 mg pirfenidone.

**3. LIST OF EXCIPIENTS****4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

4 blisters each containing 21 film-coated tablets (84 in total)

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use

Oral use

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS****10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

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

**13. BATCH NUMBER**

Batch

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

esbriet 801 mg tablets

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****CARTON Film-coated tablets in Blisters 252 Multipack (INCLUDING BLUE BOX)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 801 mg film-coated tablets

Pirfenidone

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains 801 mg pirfenidone.

**3. LIST OF EXCIPIENTS****4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

Multipack containing 252 (3 packs each containing 4 blisters of 21) film-coated tablets**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use

Oral use

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS****10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

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

**13. BATCH NUMBER**

Batch

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

esbriet 801 mg tablets

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTERPACKAGING****LABEL – INTERMEDIATE CARTON OF MULTIPACKS (WITHOUT BLUE BOX)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 267 mg film-coated tablets

Pirfenidone

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains 267 mg pirfenidone.

**3. LIST OF EXCIPIENTS****4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

21 film-coated tablets. Component of a multipack, can't be sold separately

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use

Oral use

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS****10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

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

**13. BATCH NUMBER**

Batch

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

esbriet 267 mg tablets

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****LABEL – INTERMEDIATE CARTON OF MULTIPACKS (WITHOUT BLUE BOX)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 267 mg film-coated tablets

Pirfenidone

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains 267 mg pirfenidone.

**3. LIST OF EXCIPIENTS****4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

42 film-coated tablets. Component of a multipack, can't be sold separately

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use

Oral use

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS****10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

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

**13. BATCH NUMBER**

Batch

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

esbriet 267 mg tablets

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****LABEL – INTERMEDIATE CARTON OF MULTIPACKS (WITHOUT BLUE BOX)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 267 mg film-coated tablets

Pirfenidone

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains 267 mg pirfenidone.

**3. LIST OF EXCIPIENTS****4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

84 film-coated tablets. Component of a multipack, can't be sold separately

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use

Oral use

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS****10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

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

**13. BATCH NUMBER**

Batch

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

esbriet 267 mg tablets

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC:

SN:

NN:

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****LABEL – INTERMEDIATE CARTON OF MULTIPACKS (WITHOUT BLUE BOX)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 801 mg film-coated tablets

Pirfenidone

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains 801 mg pirfenidone.

**3. LIST OF EXCIPIENTS****4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

84 film-coated tablets. Component of a multipack, can't be sold separately

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use

Oral use

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS****10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

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

**13. BATCH NUMBER**

Batch

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

esbriet 801 mg tablets

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC:

SN:

NN:

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING****LABEL – BOTTLE 70 ML****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 267 mg film-coated tablets

Pirfenidone

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains 267 mg pirfenidone.

**3. LIST OF EXCIPIENTS****4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

21 tablets

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use

Oral use

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS****10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Roche Registration GmbH

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/11/667/005

EU/1/11/667/006

**13. BATCH NUMBER**

Batch

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE****17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE****18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING****LABEL – BOTTLE 70 ML****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 267 mg film-coated tablets

Pirfenidone

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains 267 mg pirfenidone.

**3. LIST OF EXCIPIENTS****4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

42 tablets

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use

Oral use

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS****10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Roche Registration GmbH

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/11/667/020

**13. BATCH NUMBER**

Batch

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE****17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE****18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING****LABEL - BOTTLE 200 ML****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 267 mg film-coated tablets

Pirfenidone

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains 267 mg pirfenidone.

**3. LIST OF EXCIPIENTS****4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

90 tablets

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use

Oral use

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS****10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Roche Registration GmbH

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/11/667/007

EU/1/11/667/008

**13. BATCH NUMBER**

Batch

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE****17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE****18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING****LABEL - BOTTLE 200 ML****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 267 mg film-coated tablets

Pirfenidone

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains 267 mg pirfenidone.

**3. LIST OF EXCIPIENTS****4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

180 tablets

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use

Oral use

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS****10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Roche Registration GmbH

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/11/667/021

**13. BATCH NUMBER**

Batch

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE****17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE****18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING****LABEL - BOTTLE 70 ML****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 534 mg film-coated tablets

Pirfenidone

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains 534 mg pirfenidone.

**3. LIST OF EXCIPIENTS****4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

21 tablets

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use

Oral use

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS****10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Roche Registration GmbH

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/11/667/009

**13. BATCH NUMBER**

Batch

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE****17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE****18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING****LABEL - BOTTLE 200 ML****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 534 mg film-coated tablets

Pirfenidone

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains 534 mg pirfenidone.

**3. LIST OF EXCIPIENTS****4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

90 tablets

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use

Oral use

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS****10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Roche Registration GmbH

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/11/667/0010

**13. BATCH NUMBER**

Batch

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE****17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE****18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING****LABEL - BOTTLE 200 ML****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 801 mg film-coated tablets

Pirfenidone

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains 801 mg pirfenidone.

**3. LIST OF EXCIPIENTS****4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

90 tablets

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use

Oral use

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS****10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Roche Registration GmbH

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/11/667/011

**13. BATCH NUMBER**

Batch

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY****15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE****17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE****18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTER STRIPS**

**BLISTER STRIPS**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 267 mg film-coated tablets

Pirfenidone

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Roche Registration GmbH.

**3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Lot

**5. OTHER**



Mon. Tue. Wed. Thu. Fri. Sat. Sun.

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTER STRIPS**

**BLISTER STRIPS**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Esbriet 801 mg film-coated tablets

Pirfenidone

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Roche Registration GmbH.

**3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Lot

**5. OTHER**



Mon. Tue. Wed. Thu. Fri. Sat. Sun.

**B. PACKAGE LEAFLET**

## **Package leaflet: Information for the user**

### **Esbriet 267 mg hard capsules**

Pirfenidone

**Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.**

Keep this leaflet. You may need to read it again.

- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

### **What is in this leaflet**

1. What Esbriet is and what it is used for
2. What you need to know before you take Esbriet
3. How to take Esbriet
4. Possible side effects
5. How to store Esbriet
6. Contents of the pack and other information

#### **1. What Esbriet is and what it is used for**

Esbriet contains the active substance pirfenidone and it is used for the treatment of mild to moderate Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) in adults.

IPF is a condition in which the tissues in your lungs become swollen and scarred over time, and as a result makes it difficult to breathe deeply. This makes it hard for your lungs to work properly. Esbriet helps to reduce scarring and swelling in the lungs, and helps you breathe better.

#### **2. What you need to know before you take Esbriet**

##### **Do not take Esbriet**

- if you are allergic to pirfenidone or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- if you have previously experienced angioedema with pirfenidone, including symptoms such as swelling of the face, lips and/or tongue which may be associated with difficulty breathing or wheezing
- if you are taking a medicine called fluvoxamine (used to treat depression and obsessive compulsive disorder [OCD])
- if you have severe or end stage liver disease
- if you have severe or end stage kidney disease requiring dialysis.

If any of the above affects you, do not take Esbriet. If you are unsure ask your doctor or pharmacist.

##### **Warnings and precautions**

Talk to your doctor or pharmacist before taking Esbriet

- You may become more sensitive to sunlight (photosensitivity reaction) when taking Esbriet. Avoid the sun (including sunlamps) whilst taking Esbriet. Wear sunblock daily and cover your arms, legs and head to reduce exposure to sunlight (see section 4: Possible side effects).
- You should not take other medicines, such as tetracycline antibiotics (such as doxycycline), which may make you more sensitive to sunlight.
- You should tell your doctor if you suffer from kidney problems.
- You should tell your doctor if you suffer from mild to moderate liver problems.
- You should stop smoking before and during treatment with Esbriet. Cigarette smoking can reduce the effect of Esbriet.

- Esbriet may cause dizziness and tiredness. Be careful if you have to take part in activities where you have to be alert and co-ordinated.
- Esbriet can cause weight loss. Your doctor will monitor your weight whilst you are taking this medicine.

Esbriet may cause serious liver problems and some cases have been fatal. You will need a blood test before you start taking Esbriet and at monthly intervals for the first 6 months and then every 3 months thereafter whilst you are taking this medicine to check whether your liver is working properly. It is important that you have these regular blood tests for as long as you are taking Esbriet.

### **Children and adolescents**

Do not give Esbriet to children and adolescents under the age of 18.

### **Other medicines and Esbriet**

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken, or might take any other medicines.

This is especially important if you are taking the following medicines, as they may change the effect of Esbriet.

Medicines that may increase side effects of Esbriet:

- enoxacin (a type of antibiotic)
- ciprofloxacin (a type of antibiotic)
- amiodarone (used to treat some types of heart disease)
- propafenone (used to treat some types of heart disease)
- fluvoxamine (used to treat depression and obsessive compulsive disorder (OCD)).

Medicines that may reduce how well Esbriet works:

- omeprazole (used in the treatment of conditions such as indigestion, gastroesophageal reflux disease)
- rifampicin (a type of antibiotic).

### **Esbriet with food and drink**

Do not drink grapefruit juice whilst taking this medicine. Grapefruit may prevent Esbriet from working properly.

### **Pregnancy and breast-feeding**

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Esbriet if you are pregnant, planning to become pregnant or think you might be pregnant as the potential risks to the unborn child are unknown.

If you are breast-feeding or plan to breast-feed speak to your doctor or pharmacist before taking Esbriet. As it is unknown whether Esbriet passes into breast milk, your doctor will discuss the risks and benefits of taking this medicine while breast-feeding if you decide to do so.

### **Driving and using machines**

Do not drive or use machines if you feel dizzy or tired after taking Esbriet.

### **Esbriet contains sodium**

Esbriet contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per capsule, that is to say essentially ‘sodium-free’.

## **3. How to take Esbriet**

Treatment with Esbriet should be started and overseen by a specialist doctor experienced in the diagnosis and treatment of IPF.

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

Your medicine will usually be given to you in increasing doses as follows:

- for the first 7 days take 1 capsule, 3 times a day with food (a total of 801 mg/day)
- from day 8 to 14 take 2 capsules, 3 times a day with food (a total of 1,602 mg/day)
- from day 15 onwards (maintenance), take 3 capsules, 3 times a day with food (a total of 2,403 mg/day).

The recommended maintenance daily dose of Esbriet is 3 capsules three times a day with food, for a total of 2403 mg/day.

Swallow the capsules whole with a drink of water, during or after a meal to reduce the risk of side effects such as nausea (feeling sick) and dizziness. If symptoms continue, see your doctor.

#### Dose reduction due to side effects

Your doctor may reduce your dose if you suffer from side effects such as, stomach problems, any skin reactions to sunlight or sun lamps, or significant changes to your liver enzymes.

#### **If you take more Esbriet than you should**

Contact your doctor, pharmacist or nearest hospital casualty department immediately if you have taken more capsules than you should, and take your medicine with you.

#### **If you forget to take Esbriet**

If you forget a dose, take it as soon as you remember. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose. Each dose should be separated by at least 3 hours. Do not take more capsules each day than your prescribed daily dose.

#### **If you stop taking Esbriet**

In some situations, your doctor may advise you to stop taking Esbriet. If for any reason you have to stop taking Esbriet for more than 14 consecutive days, your doctor will restart your treatment with 1 capsule 3 times a day, gradually increasing this to 3 capsules 3 times a day.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

## **4. Possible side effects**

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Stop taking Esbriet and tell your doctor immediately

- If you experience swelling of the face, lips and/or tongue, itching, hives, difficulty breathing or wheezing, or feeling faint, which are signs of angioedema, a serious allergic reaction or anaphylaxis.
- If you experience yellowing of the eyes or skin, or dark urine, potentially accompanied by itching of the skin, pain on the upper right side of your stomach area (abdomen), loss of appetite, bleeding or bruising more easily than normal, or feeling tired. These may be signs of abnormal liver function and could indicate liver injury, which is an uncommon side effect of Esbriet.

#### **Other side effects may include**

Talk to your doctor if you get any side effects.

#### **Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people):**

- skin reactions after going out in the sun or using sunlamps
- feeling sick (nausea)
- tiredness
- diarrhoea
- indigestion or stomach upset
- loss of appetite
- headache.

**Common side effects** (may affect up to 1 in 10 people):

- infections of the throat or the airways going into the lungs and/or sinusitis
- bladder infections
- weight loss
- difficulty sleeping
- dizziness
- feeling sleepy
- changes in taste
- hot flushes
- shortness of breath
- cough
- stomach problems such as acid reflux, vomiting, feeling bloated, abdominal pain and discomfort, heart burn, feeling constipated and passing wind
- blood tests may show increased levels of liver enzymes
- skin problems such as itchy skin, skin redness or red skin, dry skin, skin rash
- muscle pain, aching joints/joint pains
- feeling weak or feeling low in energy
- chest pain
- sunburn.

**Uncommon side effects** (may affect up to 1 in 100 people):

- Low levels of sodium in the blood. This may cause headache, dizziness, confusion, weakness, muscle cramps or nausea and vomiting.

**Rare side effects** (may affect up to 1 in 1,000 people):

- blood tests may show decrease in white blood cells.

**Reporting of side effects**

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

## 5. How to store Esbriet

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the bottle label, blister and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not store this medicine above 30°C.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

## 6. Contents of the pack and other information

**What Esbriet contains**

The active substance is pirfenidone. Each capsule contains 267 mg of pirfenidone.

The other ingredients are:

- Capsule filling: microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, povidone, magnesium stearate
- Capsule shell: gelatin, titanium dioxide (E171)
- Capsule brown printing ink: shellac, iron oxide black (E172), iron oxide red (E172), iron oxide yellow (E172), propylene glycol, ammonium hydroxide

### **What Esbriet looks like and contents of the pack**

Esbriet hard capsules (capsules) have a white to off-white opaque body and a white to off-white opaque cap with 'PFD 267 mg' printed in brown ink. The capsules contain a white to pale yellow powder.

Your medicine is provided in either a 2-week treatment initiation pack, a 4-week treatment pack or in a bottle.

The 2-week treatment initiation pack contains a total of 63 capsules. There are 7 blister strips with 3 capsules per strip (1 capsule per pocket for Week 1) and 7 blister strips with 6 capsules per strip (2 capsules per pocket for Week 2).

The 4-week treatment pack contains a total of 252 capsules. There are 14 x 2-day blister strips each containing 18 capsules (3 capsules per pocket).

The blisters strips in the 2-week treatment initiation pack and 4-week treatment maintenance pack are each marked with the following symbols as a reminder to take a dose three times a day:



(sunrise; morning dose)



(sun; daytime dose)



(moon; evening dose).

The bottle pack contains 270 capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

### **Marketing Authorisation Holder**

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

### **Manufacturer**

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

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

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

**България**  
Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

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

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

**Lietuva**  
UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

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

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

**Malta**  
(See Ireland)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Latvija**  
Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:  
<http://www.ema.europa.eu>.

There are also links to other websites about rare diseases and treatments.

**Package leaflet: Information for the user**

**Esbriet 267 mg film-coated tablets**

**Esbriet 534 mg film-coated tablets**

**Esbriet 801 mg film-coated tablets**

Pirfenidone

**Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.**

Keep this leaflet. You may need to read it again.

- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

**What is in this leaflet**

1. What Esbriet is and what it is used for
2. What you need to know before you take Esbriet
3. How to take Esbriet
4. Possible side effects
5. How to store Esbriet
6. Contents of the pack and other information

**1. What Esbriet is and what it is used for**

Esbriet contains the active substance pirfenidone and it is used for the treatment of mild to moderate Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) in adults.

IPF is a condition in which the tissues in your lungs become swollen and scarred over time, and as a result makes it difficult to breathe deeply. This makes it hard for your lungs to work properly. Esbriet helps to reduce scarring and swelling in the lungs, and helps you breathe better.

**2. What you need to know before you take Esbriet**

**Do not take Esbriet**

- if you are allergic to pirfenidone or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- if you have previously experienced angioedema with pirfenidone, including symptoms such as swelling of the face, lips and/or tongue which may be associated with difficulty breathing or wheezing
- if you are taking a medicine called fluvoxamine (used to treat depression and obsessive compulsive disorder [OCD])
- if you have severe or end stage liver disease
- if you have severe or end stage kidney disease requiring dialysis.

If any of the above affects you, do not take Esbriet. If you are unsure ask your doctor or pharmacist.

**Warnings and precautions**

Talk to your doctor or pharmacist before taking Esbriet

- You may become more sensitive to sunlight (photosensitivity reaction) when taking Esbriet. Avoid the sun (including sunlamps) whilst taking Esbriet. Wear sunblock daily and cover your arms, legs and head to reduce exposure to sunlight (see section 4: Possible side effects).
- You should not take other medicines, such as tetracycline antibiotics (such as doxycycline), which may make you more sensitive to sunlight.
- You should tell your doctor if you suffer from kidney problems
- You should tell your doctor if you suffer from mild to moderate liver problems.

- You should stop smoking before and during treatment with Esbriet. Cigarette smoking can reduce the effect of Esbriet.
- Esbriet may cause dizziness and tiredness. Be careful if you have to take part in activities where you have to be alert and co-ordinated.
- Esbriet can cause weight loss. Your doctor will monitor your weight whilst you are taking this medicine.

Esbriet may cause serious liver problems and some cases have been fatal. You will need a blood test before you start taking Esbriet and at monthly intervals for the first 6 months and then every 3 months thereafter whilst you are taking this medicine to check whether your liver is working properly. It is important that you have these regular blood tests for as long as you are taking Esbriet.

### **Children and adolescents**

Do not give Esbriet to children and adolescents under the age of 18.

### **Other medicines and Esbriet**

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken, or might take any other medicines.

This is especially important if you are taking the following medicines, as they may change the effect of Esbriet.

Medicines that may increase side effects of Esbriet:

- enoxacin (a type of antibiotic)
- ciprofloxacin (a type of antibiotic)
- amiodarone (used to treat some types of heart disease)
- propafenone (used to treat some types of heart disease)
- fluvoxamine (used to treat depression and obsessive compulsive disorder (OCD)).

Medicines that may reduce how well Esbriet works:

- omeprazole (used in the treatment of conditions such as indigestion, gastroesophageal reflux disease)
- rifampicin (a type of antibiotic).

### **Esbriet with food and drink**

Do not drink grapefruit juice whilst taking this medicine. Grapefruit may prevent Esbriet from working properly.

### **Pregnancy and breast-feeding**

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Esbriet if you are pregnant, planning to become pregnant, or think you might be pregnant as the potential risks to the unborn child are unknown.

If you are breast-feeding or plan to breast-feed speak to your doctor or pharmacist before taking Esbriet. As it is unknown whether Esbriet passes into breast milk, your doctor will discuss the risks and benefits of taking this medicine while breast-feeding if you decide to do so.

### **Driving and using machines**

Do not drive or use machines if you feel dizzy or tired after taking Esbriet.

### **Esbriet contains sodium**

Esbriet contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially ‘sodium-free’.

### **3. How to take Esbriet**

Treatment with Esbriet should be started and overseen by a specialist doctor experienced in the diagnosis and treatment of IPF.

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

Your medicine will usually be given to you in increasing doses as follows:

- for the first 7 days take a dose of 267 mg (1 yellow tablet), 3 times a day with food (a total of 801 mg/day)
- from day 8 to 14 take a dose of 534 mg (2 yellow tablets or 1 orange tablet), 3 times a day with food (a total of 1,602 mg/day)
- from day 15 onwards (maintenance), take a dose of 801 mg (3 yellow tablets or 1 brown tablet), 3 times a day with food (a total of 2,403 mg/day).

The recommended maintenance daily dose of Esbriet is 801 mg (3 yellow tablets or 1 brown tablet) three times a day with food, for a total of 2403 mg/day.

Swallow the tablets whole with a drink of water, during or after a meal to reduce the risk of side effects such as nausea (feeling sick) and dizziness. If symptoms continue, see your doctor.

#### **Dose reduction due to side effects**

Your doctor may reduce your dose if you suffer from side effects such as, stomach problems, any skin reactions to sunlight or sun lamps, or significant changes to your liver enzymes.

#### **If you take more Esbriet than you should**

Contact your doctor, pharmacist or nearest hospital casualty department immediately if you have taken more tablets than you should, and take your medicine with you.

#### **If you forget to take Esbriet**

If you forget a dose, take it as soon as you remember. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose. Each dose should be separated by at least 3 hours. Do not take more tablets each day than your prescribed daily dose.

#### **If you stop taking Esbriet**

In some situations, your doctor may advise you to stop taking Esbriet. If for any reason you have to stop taking Esbriet for more than 14 consecutive days, your doctor will restart your treatment with a dose of 267 mg 3 times a day, gradually increasing this to a dose of 801 mg 3 times a day.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

### **4. Possible side effects**

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Stop taking Esbriet and tell your doctor immediately

- If you experience swelling of the face, lips and/or tongue, itching, hives, difficulty breathing or wheezing, or feeling faint, which are signs of angioedema, a serious allergic reaction or anaphylaxis.
- If you experience yellowing of the eyes or skin, or dark urine, potentially accompanied by itching of the skin, pain on the upper right side of your stomach area (abdomen), loss of appetite, bleeding or bruising more easily than normal, or feeling tired. These may be signs of abnormal liver function and could indicate liver injury, which is an uncommon side effect of Esbriet.

#### **Other side effects may include**

Talk to your doctor if you get any side effects.

**Very common side effects** (may affect more than 1 in 10 people):

- skin reactions after going out in the sun or using sunlamps
- feeling sick (nausea)
- tiredness
- diarrhoea
- indigestion or stomach upset
- loss of appetite
- headache.

**Common side effects** (may affect up to 1 in 10 people):

- infections of the throat or the airways going into the lungs and/or sinusitis
- bladder infections
- weight loss
- difficulty sleeping
- dizziness
- feeling sleepy
- changes in taste
- hot flushes
- shortness of breath
- cough
- stomach problems such as acid reflux, vomiting, feeling bloated, abdominal pain and discomfort, heart burn, feeling constipated and passing wind
- blood tests may show increased levels of liver enzymes
- skin problems such as itchy skin, skin redness or red skin, dry skin, skin rash
- muscle pain, aching joints/joint pains
- feeling weak or feeling low in energy
- chest pain
- sunburn.

**Uncommon side effects** (may affect up to 1 in 100 people):

- Low levels of sodium in the blood. This may cause headache, dizziness, confusion, weakness, muscle cramps or nausea and vomiting.

**Rare side effects** (may affect up to 1 in 1,000 people):

- blood tests may show decrease in white blood cells.

**Reporting of side effects**

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

## 5. How to store Esbriet

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the bottle label, blister and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

## **6. Contents of the pack and other information**

### **What Esbriet contains**

#### 267 mg tablet

The active substance is pirfenidone. Each film-coated tablet contains 267 mg of pirfenidone. The other ingredients are: microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, povidone K30, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate  
The film coat consists of: polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol 3350, talc, iron oxide yellow (E172)

#### 534 mg tablet

The active substance is pirfenidone. Each film-coated tablet contains 534 mg of pirfenidone. The other ingredients are: microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, povidone K30, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate  
The film coat consists of: polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol 3350, talc, iron oxide yellow (E172) and iron oxide red (E172)

#### 801 mg tablet

The active substance is pirfenidone. Each film-coated tablet contains 801 mg of pirfenidone. The other ingredients are: microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, povidone K30, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate  
The film coat consists of: polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol 3350, talc, iron oxide red (E172) and iron oxide black (E172)

### **What Esbriet looks like and contents of the pack**

#### 267 mg tablet

Esbriet 267 mg film-coated tablets are yellow, oval, biconvex film-coated tablets, debossed with "PFD".  
The bottle packs contain one bottle containing 21 tablets, two bottles each containing 21 tablets (42 tablets in total), one bottle containing 42 tablets, one bottle containing 90 tablets, two bottles each containing 90 tablets (180 tablets in total) or one bottle containing 180 tablets.  
The blister packs contain 21, 42, 84 or 168 film-coated tablets and the multipacks contain 63 (2-week treatment initiation pack 21+42) or 252 (continuation pack 3x84) film-coated tablets.

The 267 mg blisters strips containing 63 film-coated tablets are each marked with the following symbols and abbreviated names of the day as a reminder to take a dose three times a day:



(sunrise; morning dose)



(sun; daytime dose)



(moon; evening dose).

Mon. Tue. Wed. Thu. Fri. Sat. Sun.

#### 534 mg tablet

Esbriet 534 mg film-coated tablets are orange, oval, biconvex film-coated tablets, debossed with "PFD".  
The bottle packs contain either one bottle containing 21 tablets or one bottle containing 90 tablets.

#### 801 mg tablet

Esbriet 801 mg film-coated tablets are brown, oval, biconvex film-coated tablets, debossed with "PFD".  
The bottle pack contains one bottle containing 90 tablets.  
The blisters pack contains 84 film-coated tablets and the multipack contains 252 (continuation pack 3x84) film-coated tablets.

The 801 mg blisters strips are each marked with the following symbols and abbreviated names of the day as a reminder to take a dose three times a day:



(sunrise; morning dose)



(sun; daytime dose) and



(moon; evening dose).

Mon. Tue. Wed. Thu. Fri. Sat. Sun.

Not all pack sizes may be marketed.

### **Marketing Authorisation Holder**

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

### **Manufacturer**

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

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Ελλάδα**

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

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

(See 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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**This leaflet was last revised in**

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:  
<http://www.ema.europa.eu>.

There are also links to other websites about rare diseases and treatments.