

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

**Esbriet**  
pirfenidone

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esbriet 267 mg compresse rivestite con film. Esbriet 534 mg compresse rivestite con film. Esbriet 801 mg compresse rivestite con film.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 267 mg di pirfenidone. Ciascuna compressa rivestita con film contiene 534 mg di pirfenidone. Ciascuna compressa rivestita con film contiene 801 mg di pirfenidone. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa). Esbriet compresse rivestite con film da 267 mg sono di colore giallo, ovali, di circa 1,3 x 0,6 cm, biconvesse con impressa la dicitura "PFD". Esbriet compresse rivestite con film da 534 mg sono di colore arancione, ovali, di circa 1,6 x 0,8 cm, biconvesse con impressa la dicitura "PFD".

Esbriet compresse rivestite con film da 801 mg sono di colore marrone, ovali, di circa 2 x 0,9 cm, biconvesse con impressa la dicitura "PFD".

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

**4.1 Indicazioni terapeutiche** Esbriet è indicato negli adulti per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica (Idiopathic Pulmonary Fibrosis - IPF) da lieve a moderata.

**4.2 Posologia e modo di somministrazione** Il trattamento con Esbriet deve essere iniziato e monitorato da medici specialisti esperti nella diagnosi e nel trattamento di IPF. **Posologia Adulti** Dopo l'inizio del trattamento, la dose deve essere aumentata gradualmente fino a raggiungere la dose giornaliera raccomandata di 2403 mg/giorno nel corso di un periodo di 14 giorni nel modo seguente: • dal giorno 1 al giorno 7: una dose di 267 mg somministrata tre volte al giorno (801 mg/giorno) • dal giorno 8 al giorno 14: una dose di 534 mg somministrata tre volte al giorno (1602 mg/giorno) • dal giorno 15 in avanti: una dose di 801 mg somministrata tre volte al giorno (2403 mg/giorno). La dose giornaliera di mantenimento raccomandata di Esbriet è di 801 mg tre volte al giorno, assunte con il cibo, per un totale di 2403 mg/giorno. Dosi superiori a 2403 mg/giorno non sono raccomandate per alcun paziente (vedere paragrafo 4.9). I pazienti che interrompono il trattamento con Esbriet per 14 giorni consecutivi o più devono ricominciare la terapia partendo dal regime di aumento graduale iniziale di due settimane fino alla dose giornaliera raccomandata. Per un'interruzione del trattamento inferiore a 14 giorni consecutivi, l'assunzione può essere ripresa alla dose giornaliera raccomandata precedente senza l'aumento graduale. **Regolazioni della dose e altre considerazioni per l'utilizzo sicuro** **Eventi gastrointestinali:** si deve ricordare ai pazienti che accusano intolleranza alla terapia a causa di effetti indesiderati gastrointestinali di assumere il medicinale con il cibo. Se i sintomi persistono, la dose di pirfenidone può essere ridotta a 1-2 capsule (267 mg - 534 mg) due-tre volte al giorno, da assumere con il cibo, e incrementata nuovamente fino alla dose giornaliera raccomandata se tollerata. Se i sintomi persistono, è possibile indicare ai pazienti di interrompere il trattamento per una-due settimane per permettere la risoluzione dei sintomi. **Reazione di fotosensibilità o eruzione cutanea:** ricordare ai pazienti che accusano una reazione di fotosensibilità o eruzione cutanea da lieve a moderata di usare quotidianamente una protezione solare e di evitare l'esposizione al sole (vedere paragrafo 4.4). La dose di pirfenidone può essere ridotta a 801 mg/giorno (267 mg tre volte al giorno). Se dopo 7 giorni l'eruzione cutanea persiste, Esbriet deve essere interrotto per 15 giorni, incrementando nuovamente la dose fino a raggiungere la dose giornaliera raccomandata come nel periodo di incremento della dose. I pazienti che accusano una reazione di fotosensibilità o eruzione cutanea severa devono interrompere il trattamento e rivolgersi a un medico (vedere paragrafo 4.4). Quando l'eruzione cutanea si è risolta, Esbriet può essere nuovamente introdotto incrementando la dose fino a raggiungere la dose giornaliera raccomandata a discrezione del medico. **Funzionalità epatica:** nel caso di aumento significativo dei livelli di alanina e/o aspartato aminotransferasi (ALT/AST) con o senza aumento della bilirubina, la dose di pirfenidone deve essere regolata oppure il trattamento deve essere interrotto secondo le linee guida elencate nel paragrafo 4.4. **Popolazioni speciali** **Anziani** Per i pazienti a partire da 65 anni di età non è richiesto alcun aggiustamento posologico (vedere paragrafo 5.2). **Insufficienza epatica** Per pazienti con compromissione da lieve a moderata della funzionalità epatica (vale a dire Child Pugh Classe A e B) non è necessario alcun aggiustamento della dose. Tuttavia, dato che alcuni individui con compromissione da lieve a moderata della funzionalità epatica possono presentare un aumento dei livelli di pirfenidone nel plasma, in questa popolazione il trattamento con Esbriet deve essere attuato con cautela. La terapia con Esbriet non deve essere attuata in pazienti con insufficienza epatica severa o in caso di malattia epatica allo stadio terminale (vedere paragrafo 4.3, 4.4 e 5.2). **Insufficienza renale** Per pazienti con insufficienza renale non è necessario alcun aggiustamento della dose. Esbriet deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata (CrCl 30-50 ml/min). La terapia con Esbriet non deve

essere usata in pazienti con insufficienza renale severa (CrCl <30 ml/min) o affetti da malattia renale allo stadio terminale che richiede la dialisi (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). **Popolazione pediatrica** Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Esbriet nella popolazione pediatrica per l'indicazione dell'IPF. **Modo di somministrazione** Esbriet è per uso orale. Le compresse devono essere ingerite intere con acqua e assunte con il cibo per ridurre la possibilità di nausea e capogiri (vedere paragrafi 4.8 e 5.2). **4.3 Controindicazioni** • Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. • Storia di angioedema con pirfenidone (vedere paragrafo 4.4). • Uso concomitante di fluvoxamina (vedere paragrafo 4.5). • Insufficienza epatica severa della funzionalità o malattia epatica allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). • Insufficienza renale severa (CrCl <30 ml/min) o malattia renale allo stadio terminale che richiede la dialisi (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** **Funzionalità epatica** In pazienti trattati con Esbriet sono stati riferiti aumenti di ALT e AST >3 x limite superiore alla norma (upper limit of normal - ULN). Raramente questi sono stati associati con un concomitante innalzamento dei livelli sierici della bilirubina totale. Esami della funzionalità epatica (ALT, AST e bilirubina) devono essere condotti prima dell'inizio del trattamento con Esbriet, successivamente a intervalli mensili per i primi 6 mesi e in seguito ogni 3 mesi (vedere paragrafo 4.8). Nel caso di un aumento significativo delle aminotransferasi epatiche, la dose di Esbriet deve essere aggiustata oppure il trattamento deve essere interrotto secondo le linee guida elencate di seguito. Per pazienti con aumenti confermati di ALT, AST o bilirubina durante il trattamento, possono essere necessarie le seguenti regolazioni della dose. **Raccomandazioni in caso di aumenti di ALT/AST** Se un paziente presenta un aumento dei valori di aminotransferasi da >3 a ≤5 x ULN dopo l'inizio della terapia con Esbriet, i medicinali confondenti devono essere interrotti, altre cause devono essere escluse e il paziente deve essere monitorato attentamente. Se appropriato dal punto di vista clinico, la dose di Esbriet deve essere ridotta o interrotta. Una volta che gli esami della funzionalità epatica rientrano all'interno dei limiti normali, Esbriet può essere nuovamente incrementato fino a raggiungere la dose giornaliera raccomandata, se tollerata. Se un paziente presenta un aumento dei valori di aminotransferasi pari a ≤5 x ULN accompagnato da sintomi o iperbilirubinemia, Esbriet deve essere interrotto e il paziente non deve più essere esposto a tale farmaco. Se un paziente presenta un aumento dei valori di aminotransferasi pari a >5 x ULN, Esbriet deve essere interrotto e il paziente non deve più essere esposto a tale farmaco. **Insufficienza epatica** In soggetti con insufficienza epatica (vale a dire Child-Pugh Classe B), l'esposizione a pirfenidone è aumentata del 60%. Esbriet deve essere usato con cautela in pazienti con insufficienza epatica progressa da lieve a moderata (vale a dire Child-Pugh Classe A e B) a motivo del potenziale aumento dell'esposizione a pirfenidone. È necessario monitorare con attenzione l'insorgenza di segni di tossicità, specialmente nei pazienti sottoposti a trattamento concomitante con un inibitore CYP1A2 noto (vedere paragrafi 4.5 e 5.2). Esbriet non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica severa e non deve essere usato in tali pazienti (vedere paragrafo 4.3). **Reazione di fotosensibilità ed eruzione cutanea** Evitare o ridurre al minimo l'esposizione alla luce solare diretta (comprese lampade a raggi ultravioletti) durante il trattamento con Esbriet. Indicare ai pazienti di usare quotidianamente una protezione solare, indossare indumenti che proteggono dall'esposizione al sole, ed evitare altri medicinali che provocano fotosensibilità. Si deve indicare ai pazienti di rivolgersi al medico in caso di sintomi di reazione di fotosensibilità o eruzione cutanea. Reazioni di fotosensibilità severe non sono comuni. In casi di reazione di fotosensibilità o eruzione cutanea da lievi a severe possono rendersi necessari aggiustamenti della dose o l'interruzione temporanea del trattamento (vedere paragrafo 4.2). **Angioedema** Casi di angioedema (alcuni gravi) quali gonfiore del volto, delle labbra e/o della lingua che possono essere associati a difficoltà respiratoria o a respiro sibilante, sono stati riportati in concomitanza all'utilizzo di Esbriet nel corso della sorveglianza post-marketing. Pertanto i pazienti che sviluppano segni o sintomi di angioedema in seguito alla somministrazione di Esbriet, devono immediatamente interrompere il trattamento. I pazienti affetti da angioedema, devono essere gestiti secondo gli attuali standard terapeutici. Esbriet non deve essere utilizzato da pazienti con storia di angioedema dovuto all'utilizzo di Esbriet (vedere paragrafo 4.3). **Capogiri** Capogiri sono stati riferiti in pazienti che assumono Esbriet. Di conseguenza, prima di intraprendere attività che richiedono lucidità mentale o coordinazione, i pazienti devono essere coscienti della propria reazione a questo medicinale (vedere paragrafo 4.7). In studi clinici, la maggior parte dei pazienti che hanno mostrato capogiri manifestava questo problema come singolo evento, e la maggior parte degli eventi si risolveva con una durata mediana di 22 giorni. Se i capogiri non migliorano o se peggiorano, questo può essere motivo sufficiente per regolare la dose o anche interrompere il trattamento con Esbriet. **Affaticamento** Affaticamento è stato riferito in pazienti che prendono Esbriet. Di conseguenza, prima di intraprendere attività che

richiedono lucidità mentale o coordinazione i pazienti devono essere coscienti della propria reazione a questo medicinale (vedere paragrafo 4.7). **Perdita di peso** Perdita di peso è stata riportata in pazienti trattati con Esbriet (vedere paragrafo 4.8). I medici devono monitorare il peso dei pazienti, e se appropriato incoraggiare un'assunzione maggiore di calorie nel caso in cui la perdita di peso sia considerata significativa dal punto di vista clinico. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** Circa il 70-80% di pirfenidone viene metabolizzato da CYP1A2, con contributi minori da parte di altri isoenzimi CYP comprendenti CYP2C9, 2C19, 2D6 e 2E1. Il consumo di succo di pompelmo è associato all'inibizione di CYP1A2 e deve essere evitato durante il trattamento con pirfenidone. **Fluvoxamina e inibitori di CYP1A2** In uno studio di fase 1, la co-somministrazione di Esbriet e fluvoxamina (un forte inibitore di CYP1A2 con effetti inibitori su altri isoenzimi CYP [CYP2C9, 2C19 e 2D6]) ha dato come risultato un aumento dell'esposizione a pirfenidone pari a quattro volte in soggetti non fumatori. Esbriet è controindicato in pazienti che fanno uso concomitante di fluvoxamina (vedere paragrafo 4.3). La fluvoxamina deve essere interrotta prima dell'inizio della terapia con Esbriet ed evitata durante la terapia con Esbriet a motivo della clearance ridotta di pirfenidone. Durante il trattamento con pirfenidone devono essere evitate altre terapie che hanno un effetto di inibizione sia di CYP1A2 che di uno o più degli altri isoenzimi CYP coinvolti nel metabolismo di pirfenidone (per esempio CYP2C9, 2C19 e 2D6). Estrapolazioni *in vitro* e *in vivo* indicano che inibitori potenti e selettivi di CYP1A2 (ad esempio, enoxacina) hanno il potenziale di aumentare l'esposizione a pirfenidone di circa 2 - 4 volte. Se l'uso concomitante di Esbriet con un potente e selettivo inibitore di CYP1A2 non può essere evitato, la dose di pirfenidone deve essere ridotta a 801 mg al giorno (267 mg, tre volte al giorno). I pazienti devono essere attentamente monitorati per la comparsa di reazioni avverse associate alla terapia con Esbriet. Interrompere Esbriet se necessario (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). La co-somministrazione di Esbriet e di 750 mg di ciprofloxacina (un inibitore moderato di CYP1A2) ha aumentato l'esposizione a pirfenidone dell'81%. Se non può essere evitata la somministrazione di ciprofloxacina alla dose di 750 mg due volte al giorno, la dose di pirfenidone deve essere ridotta a 1602 mg al giorno (534 mg, tre volte al giorno). Esbriet deve essere usato con cautela quando ciprofloxacina è usata alla dose di 250 mg o 500 mg una o due volte al giorno. Esbriet deve essere usato con cautela in pazienti trattati con altri inibitori moderati di CYP1A2 (per esempio amiodarone, propafenone). Particolare cautela deve essere adottata se vengono usati inibitori di CYP1A2 in concomitanza con potenti inibitori di uno o più altri isoenzimi CYP coinvolti nel metabolismo di pirfenidone, come CYP2C9 (per esempio amiodarone, fluconazolo), 2C19 (per esempio cloramfenicolo) e 2D6 (per esempio fluoxetina, paroxetina). **Fumo di sigaretta e induttori di CYP1A2** Uno studio di interazione di fase 1 ha preso in esame l'effetto del fumo di sigaretta (induttore di CYP1A2) sulla farmacocinetica di pirfenidone. L'esposizione a pirfenidone in fumatori è risultata essere pari al 50% rispetto a quella osservata in soggetti non fumatori. Il fumo può indurre la produzione di enzimi epatici e in questo modo aumentare la clearance del medicinale e ridurre l'esposizione. Durante la terapia con Esbriet deve essere evitato l'uso concomitante di forti induttori di CYP1A2 compreso il fumo sulla base della relazione osservata tra il fumo di sigaretta e il suo potenziale di induzione di CYP1A2. I pazienti devono essere spronati a interrompere l'uso di forti induttori di CYP1A2 e a smettere di fumare prima e durante il trattamento con pirfenidone. Nel caso di induttori moderati di CYP1A2 (per esempio omeprazolo), l'uso concomitante può teoricamente portare a un abbassamento dei livelli di pirfenidone nel plasma. La co-somministrazione di medicinali che agiscono da potenti induttori sia di CYP1A2 che di altri isoenzimi CYP coinvolti nel metabolismo di pirfenidone (per esempio rifampicina) può portare a un abbassamento significativo dei livelli di pirfenidone nel plasma. Se possibile, tali medicinali devono essere evitati. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** **Gravidanza** Non vi sono dati relativi all'uso di Esbriet in donne in gravidanza. Negli animali avviene il trasferimento di pirfenidone e/o dei suoi metaboliti nella placenta, con il potenziale accumulo di pirfenidone e/o dei suoi metaboliti nel liquido amniotico. A dosi elevate ( $\geq 1.000$  mg/kg/giorno) i ratti mostravano un prolungamento della gestazione e una riduzione della vitalità fetale. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Esbriet durante la gravidanza. **Allattamento** Non è noto se pirfenidone o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacocinetici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di pirfenidone e/o dei suoi metaboliti nel latte con il potenziale accumulo di pirfenidone e/o dei suoi metaboliti nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3). Il rischio per il lattante non può essere escluso. La decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia con Esbriet, deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con Esbriet per la madre. **Fertilità** Non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità in studi preclinici (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Esbriet può causare capogiri e affaticamento, che possono alterare moderatamente la capacità di guidare veicoli o l'uso di macchinari. Pertanto i pazienti devono usare cautela durante la guida o l'uso di macchinari se avvertono questi sintomi. **4.8 Effetti indesiderati** **Riassunto del profilo di sicurezza** Le reazioni avverse riferite più frequentemente durante l'esperienza degli studi clinici con Esbriet a una dose di 2.403 mg/giorno, a confronto con pazienti che ricevevano placebo erano, rispettivamente, nausea (il 32,4% contro il 12,2%), eruzione cutanea (il 26,2% contro il 7,7%), diarrea (il 18,8% contro il 14,4%), affaticamento (il 18,5% contro il 10,4%), dispepsia (il 16,1% contro il 5,0%), anoressia (l'11,4% contro il 3,5%), cefalea (il 10,1% contro il 7,7%) e reazione di fotosensibilità (il 9,3% contro l'1,1%). **Tabella delle reazioni avverse.** La sicurezza di Esbriet è stata valutata in studi clinici comprendenti 1.650 volontari e pazienti. Oltre 170 pazienti sono stati esaminati nell'ambito di studi clinici in aperto per più di cinque anni, e in alcuni casi fino a 10 anni. La tabella 1 mostra le reazioni avverse riferite con una frequenza di  $\geq 2\%$  in 623 pazienti che ricevevano Esbriet alla dose raccomandata di 2.403 mg/giorno nell'analisi pooled dei tre studi registrativi di fase 3. Nella tabella 1 sono elencate anche le reazioni avverse sulla base dell'esperienza derivante dalla sorveglianza post-marketing. Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (System

Organ Class - SOC) e all'interno di ciascun gruppo di frequenza [Molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )] le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1 Reazioni avverse in base alla SOC e alla frequenza MedDRA**

|   |  |
|---|--|
| <b>Infezioni ed infestazioni</b>  |  |
| Comune  | Infezione del tratto respiratorio superiore; infezione del tratto urinario   |
| <b>Patologie del sangue e del sistema linfatico</b>                             |  |
| Raro  | Agranulocitosi <sup>1</sup>  |
| <b>Patologie del sistema immunitario</b>  |  |
| Non comune  | Angioedema <sup>1</sup>  |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>                              |  |
| Molto comune  | Anoressia  |
| Comune  | Diminuzione del peso; diminuzione dell'appetito  |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>  |  |
| Comune  | Insonnia   |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>  |  |
| Molto comune  | Cefalea  |
| Comune  | Capogiri; sonnolenza; disgeusia; letargia  |
| <b>Patologie vascolari</b>  |  |
| Comune  | Vampate  |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>                        |  |
| Comune  | Dispnea; tosse; tosse produttiva   |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>  |  |
| Molto comune  | Dispepsia; nausea; diarrea   |
| Comune  | Malattia da reflusso gastroesofageo; vomito; distensione addominale; disagio addominale; dolore addominale; dolore all'addome superiore; fastidio allo stomaco; gastrite; stipsi; flatulenza |
| <b>Patologie epatobiliari</b>   |  |
| Comune  | Aumento delle ALT; aumento delle AST; aumento della gamma glutamil transferasi   |
| Raro  | Aumento dei livelli sierici della bilirubina totale in concomitanza con l'innalzamento di ALT e AST <sup>1</sup>   |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |  |
| Molto comune  | Reazione di fotosensibilità; eruzione cutanea  |
| Comune  | Prurito; eritema; pelle secca; eruzione eritematosa; eruzione maculare; eruzione pruritic  |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>        |  |
| Comune  | Mialgia; artralgia   |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |  |
| Molto comune  | Affaticamento  |
| Comune  | Astenia; dolore al petto non cardiaco  |
| <b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>                  |  |
| Comune  | Eritema solare   |

1. Identificato mediante la sorveglianza post-marketing

**Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>. **4.9 Sovradosaggio** Sono disponibili esperienze cliniche limitate relative al sovradosaggio. Sono state somministrate dosi multiple di pirfenidone per una dose totale di 4.806 mg/giorno suddivise in sei capsule da 267 mg tre volte al giorno a volontari adulti sani nel corso di un periodo di incremento della dose di 12 giorni. Sono state osservate reazioni avverse lievi, transitorie e in linea con le reazioni avverse riferite con maggiore frequenza per pirfenidone. In caso di sospetto sovradosaggio deve essere fornita assistenza medica di supporto, comprendente monitoraggio dei segni vitali e osservazione attenta dello stato clinico del paziente.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

**5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, altri immunosoppressori, codice ATC: L04AX05. Il meccanismo d'azione di pirfenidone non è stato ancora completamente determinato. Tuttavia, dati esistenti indicano che pirfenidone esercita sia proprietà antifibrotiche che proprietà antiinfiammatorie in una varietà di sistemi *in vitro* e di modelli animali di fibrosi polmonare (fibrosi indotta da bleomicina e da trapianto). La IPF è una malattia polmonare fibrotica e infiammatoria cronica provocata dalla sintesi e dal rilascio di citochine pro-infiammatorie comprendenti fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleuchina-1-beta (IL-1 $\beta$ ), e pirfenidone ha dimostrato di ridurre l'accumulo di cellule infiammatorie in risposta a vari stimoli. Pirfenidone attenua la proliferazione dei fibroblasti, la produzione di proteine e citochine associate alla fibrosi e l'aumento della biosintesi e l'accumulo di matrice extracellulare in risposta a fattori di crescita delle citochine, come il fattore di crescita trasformante beta (TGF- $\beta$ ) e il fattore di crescita derivato dalle piastri (PDGF). **Efficacia clinica** L'efficacia clinica di Esbriet è stata studiata in quattro studi di fase 3 controllati con placebo, in doppio cieco, randomizzati, multicentro condotti su pazienti affetti da IPF. Tre degli studi di fase 3 (PIPF-004, PIPF-006 e PIPF-016) erano studi multinazionali, e uno (SP3) è stato condotto in Giappone. Gli studi PIPF-004 e PIPF-006 confrontavano il trattamento con Esbriet 2.403 mg/giorno con placebo. Il progetto degli studi era praticamente identico, salvo poche eccezioni comprendenti un gruppo

a cui veniva somministrata una dose intermedia (1.197 mg/giorno) nello studio PIPF 004. In entrambi gli studi il trattamento è stato somministrato tre volte al giorno per un minimo di 72 settimane. L'obiettivo principale di entrambi gli studi era il cambiamento della percentuale predetta di capacità vitale forzata (Forced Vital Capacity - FVC) dal valore basale alla settimana 72. Nello studio PIPF-004, il declino della FVC percentuale predetta dal valore basale alla settimana 72 di trattamento era significativamente ridotto in pazienti che ricevevano Esbriet (N=174) a confronto con pazienti che ricevevano il placebo (N=174; p=0,001, rank ANCOVA). Il trattamento con Esbriet riduceva inoltre in modo significativo il declino della FVC percentuale predetta dal valore basale alle settimane 24 (p=0,014), 36 (p<0,001), 48 (p<0,001), e 60 (p<0,001). Alla settimana 72, si osservava un declino dal valore basale della FVC percentuale predetta pari a ≥10% (una soglia che indica il rischio di mortalità in IPF) nel 20% dei pazienti che ricevevano Esbriet a confronto con il 35% nei pazienti che ricevevano placebo (Tabella 2).

**Tabella 2 - Valutazione categorica della variazione della FVC percentuale predetta dal valore basale alla settimana 72 nello studio PIPF-004**

|  | <b>Pirfenidone<br/>2.403 mg/giorno<br/>(N = 174)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 174)</b> |
|--|--|------------------------------|
| Declino ≥10% o morte o trapianto polmonare | 35 (20%)   | 60 (34%)                     |
| Declino inferiore al 10%                   | 97 (56%)   | 90 (52%)                     |
| Nessun declino (variazione di FVC >0%)     | 42 (24%)   | 24 (14%)                     |

Anche se non vi era differenza tra pazienti che ricevevano Esbriet a confronto con pazienti che ricevevano placebo in termini di variazione dal valore basale alla settimana 72 per quanto riguarda la distanza percorsa durante un test del cammino dei sei minuti (6MWT) con il rank ANCOVA prespecificato, nello studio PIPF-004, in un'analisi *ad hoc*, il 37% dei pazienti che ricevevano Esbriet mostrava un declino di ≥50 m della distanza percorsa nel test 6MWT, a confronto con il 47% nei pazienti che ricevevano placebo. Nello studio PIPF-006, il trattamento con Esbriet (N=171) non riduceva il declino della FVC percentuale predetta dal valore basale alla settimana 72 a confronto con placebo (N=173; p=0,501). Tuttavia, il trattamento con Esbriet riduceva il declino della FVC percentuale predetta dal valore basale alle settimane 24 (p<0,001), 36 (p=0,011), e 48 (p=0,005). Alla settimana 72, si osservava un declino della FVC pari a ≥10% nel 23% dei pazienti che ricevevano Esbriet e del 27% nei pazienti che ricevevano placebo (Tabella 3).

**Tabella 3 - Valutazione categorica della variazione della FVC percentuale predetta dal valore basale alla settimana 72 nello studio PIPF-006**

|  | <b>Pirfenidone<br/>2.403 mg/giorno<br/>(N = 171)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 173)</b> |
|--|--|------------------------------|
| Declino ≥10% o morte o trapianto polmonare | 39 (23%)   | 46 (27%)                     |
| Declino inferiore al 10%                   | 88 (52%)   | 89 (51%)                     |
| Nessun declino (variazione di FVC >0%)     | 44 (26%)   | 38 (22%)                     |

Il declino della distanza percorsa nel test 6MWT dal valore basale alla settimana 72 era significativamente ridotto a confronto con il placebo nello studio PIPF-006 (p <0,001, rank ANCOVA). Inoltre, in un'analisi *ad hoc*, il 33% dei pazienti che ricevevano Esbriet mostrava un declino di ≥50 m della distanza percorsa nel test 6MWT, a confronto con il 47% nei pazienti che ricevevano placebo nello studio PIPF-006. In un'analisi cumulativa della sopravvivenza negli studi PIPF-004 e PIPF-006, il tasso di mortalità nel gruppo che assumeva 2.403 mg/giorno di Esbriet era del 7,8% a confronto con il 9,8% del placebo (HR 0,77 [95% IC, 0,47-1,28]). Lo studio PIPF-016 ha confrontato il trattamento con Esbriet 2.403 mg/giorno rispetto al placebo. Il trattamento è stato somministrato tre volte al giorno per 52 settimane. L'endpoint primario era la variazione della FVC % percentuale predetta dal basale alla settimana 52. Su un totale di 555 pazienti, al basale la FVC % predetta mediana e la percentuale di capacità di diffusione del monossido di carbonio (DL<sub>CO</sub> %) predetta mediana erano rispettivamente 68% (range: 48-91%) e 42% (range: 27-170%). Al basale, il 2% dei pazienti evidenziava una FVC % predetta inferiore a 50%, e il 21% aveva una DL<sub>CO</sub> % predetta inferiore a 35%. Nello studio PIPF-016, il declino della FVC percentuale predetta dal valore basale alla settimana 52 di trattamento era significativamente ridotto nei pazienti trattati con Esbriet (N=278) rispetto ai pazienti che ricevevano placebo (N=277; p <0,000001, rank ANCOVA). Il trattamento con Esbriet, inoltre, ha ridotto in misura significativa il declino della FVC percentuale predetta dal valore basale alle settimane 13 (p<0,000001), 26 (p<0,000001) e 39 (p=0,000002). Alla settimana 52 è stato osservato un declino dal valore basale della FVC percentuale predetta ≥10% o morte nel 17% dei pazienti trattati con Esbriet, rispetto al 32% dei pazienti che ricevevano placebo (Tabella 4).

**Tabella 4 - Valutazione categorica della variazione della FVC percentuale predetta dal valore basale alla settimana 52 nello studio PIPF-016**

|  | <b>Pirfenidone<br/>2.403 mg/giorno<br/>(N = 278)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 277)</b> |
|--|--|------------------------------|
| Declino ≥10% o morte                   | 46 (17%)   | 88 (32%)                     |
| Declino inferiore al 10%               | 169 (61%)  | 162 (58%)                    |
| Nessun declino (variazione di FVC >0%) | 63 (23%)   | 27 (10%)                     |

Il declino della distanza percorsa nel test del cammino dei sei minuti (6MWT) dal valore basale alla settimana 52 era significativamente ridotto nei pazienti trattati con Esbriet a confronto con i pazienti che ricevevano placebo nello studio PIPF-016 (p=0,036, rank ANCOVA); il 26% dei pazienti in trattamento con Esbriet mostravano un declino di ≥50 m della distanza percorsa nel test del cammino 6MWT, rispetto al 36% dei pazienti che ricevevano placebo. In un'analisi cumulativa prespecificata degli studi PIPF-016, PIPF-004 e PIPF-006 al mese 12, la mortalità per tutte le cause era significativamente inferiore nel gruppo che assumeva 2403 mg/giorno di Esbriet (il 3,5%, 22 pazienti su 623) rispetto al gruppo placebo (il 6,7%, 42 pazienti su 624), con il risultato di una riduzione del 48% del rischio di mortalità per tutte le cause entro i primi 12 mesi (HR 0,52 [95% IC, 0,31-0,87]), p=0,0107, test log-rank). Lo studio (SP3) condotto su pazienti giapponesi confrontava una dose di 1800 mg/giorno di pirfenidone (paragonabile a una dose di 2403 mg/giorno nelle popolazioni statunitensi ed europee degli studi PIPF 004/006 sulla base della normalizzazione del peso) con placebo (N=110, N=109, rispettivamente). Il trattamento con pirfenidone riduceva significativamente il declino medio della capacità vitale (VC) alla settimana 52 (l'endpoint primario) a confronto con placebo (-0,09±0,02 l contro il -0,16±0,02 l, rispettivamente, p=0,042). Popolazione pediatrica L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Esbriet in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'IPF (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** **Assorbimento** La somministrazione delle capsule di Esbriet con il cibo porta a un'elevata riduzione di C<sub>max</sub> (pari al 50%) e a un effetto inferiore sulla AUC, a confronto con uno stato di digiuno. Dopo la somministrazione orale di una singola dose di 801 mg a volontari adulti sani (50-66 anni di età) a stomaco pieno, il tasso di assorbimento di pirfenidone era inferiore, mentre l'AUC a stomaco pieno era approssimativamente pari all'80-85% dell'AUC osservata nello stato di digiuno. La bioequivalenza è stata dimostrata a stomaco pieno confrontando la compressa da 801 mg con tre capsule da 267 mg. A digiuno la compressa da 801 mg ha soddisfatto i criteri di bioequivalenza rispetto alle capsule in base alle misurazioni dell'AUC, mentre gli intervalli di confidenza al 90% per il valore C<sub>max</sub> (108,26% - 125,60%) hanno leggermente superato l'estremo superiore del limite standard di bioequivalenza (90% CI: 80,00% - 125,00%). L'effetto del cibo sull'AUC orale di pirfenidone è risultato coerente tra la formulazione in compresse e quella in capsule. Rispetto allo stato di digiuno, la somministrazione di entrambe le formulazioni con il cibo riduce la C<sub>max</sub> di pirfenidone, riducendo poco meno la C<sub>max</sub> con Esbriet compresse (40%) rispetto a Esbriet capsule (50%). In soggetti a stomaco pieno si osservava una minore incidenza di eventi avversi (nausea e capogiri) a confronto con il gruppo a digiuno. Di conseguenza, si raccomanda la somministrazione di Esbriet con il cibo per ridurre l'incidenza di nausea e capogiri. La biodisponibilità assoluta di pirfenidone nell'uomo non è stata determinata. **Distribuzione** Pirfenidone si lega alle proteine del plasma umano, principalmente alla sieralbumina. Il legame medio complessivo andava dal 50% al 58% alle concentrazioni osservate negli studi clinici (da 1 a 100 µg/ml). Il volume di distribuzione medio apparente in stato stazionario nella somministrazione orale è circa di 70 l, il che indica che la distribuzione di pirfenidone ai tessuti è modesta. **Biotrasformazione** Circa il 70-80% di pirfenidone viene metabolizzato attraverso CYP1A2 con contributi minori da parte di altri isoenzimi CYP comprendenti CYP2C9, 2C19, 2D6 e 2E1. Studi *in vitro* indicano un'attività farmacologicamente rilevante del principale metabolita (5 carbossi-pirfenidone) a concentrazioni superiori le concentrazioni plasmatiche di picco nei pazienti con IPF. Questo può diventare clinicamente rilevante nei pazienti con insufficienza renale moderata in cui l'esposizione plasmatica a 5 carbossi-pirfenidone è aumentata. **Eliminazione** La saturazione della clearance orale di pirfenidone sembra essere modesta. In uno studio a dose multipla con variazione della dose condotto su individui adulti anziani sani ai quali sono state somministrate dosi che variavano da 267 mg a 1.335 mg tre volte al giorno, la clearance media diminuiva approssimativamente del 25% al di sopra di una dose di 801 mg tre volte al giorno. Dopo la somministrazione di una singola dose di pirfenidone in soggetti adulti anziani sani, l'emivita di eliminazione terminale media apparente era approssimativamente pari a 2,4 ore. Approssimativamente l'80% di una dose somministrata per via orale di pirfenidone viene eliminata nell'urina entro 24 ore dalla somministrazione. Pirfenidone viene escreto per la maggior parte sotto forma di metabolita 5-carbossi-pirfenidone (>95% di quello recuperato), e meno dell'1% di pirfenidone viene escreto senza subire modificazioni nell'urina. **Popolazioni speciali** **Insufficienza epatica** La farmacocinetica di pirfenidone e del metabolita 5-carbossi-pirfenidone sono state confrontate in soggetti con insufficienza epatica moderata (Child Pugh Classe B) e in soggetti con funzionalità epatica normale. I risultati mostravano un aumento medio di esposizione a pirfenidone del 60% dopo una singola dose di 801 mg di pirfenidone (3 capsule da 267 mg) in pazienti con insufficienza epatica moderata. Pirfenidone deve essere usato con cautela in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata ed è necessario monitorare con attenzione l'insorgenza di segni di tossicità, specialmente nei pazienti sottoposti a trattamento concomitante con un inibitore CYP1A2 noto (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Esbriet è controindicato in pazienti con insufficienza epatica severa e con malattia epatica allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.2 e 4.3). **Insufficienza renale** Non sono state osservate differenze significative dal punto di vista clinico nella farmacocinetica del pirfenidone in soggetti con insufficienza renale da lieve a severa a confronto con soggetti con funzionalità renale normale. Il metabolita precursore viene metabolizzato in modo predominante producendo 5-carbossi-pirfenidone. La media (Deviazione Standard [SD]) dell'AUC<sub>0-∞</sub> (area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo zero all'infinito) del 5-carbossi-pirfenidone è stata significativamente più elevata nei pazienti con insufficienza renale moderata (p = 0,009) e severa (p <0,0001) rispetto al gruppo con funzionalità renale normale; rispettivamente 100 (26,3) mg•h/l e 168 (67,4) mg•h/l rispetto al 28,7 (4,99) mg•h/l.

| Gruppo con insufficienza renale | Statistica      | AUC <sub>0-∞</sub> (mg·hr/l) |                          |
|---------------------------------|-----------------|------------------------------|--------------------------|
|                                 |                 | Pirfenidone                  | 5-carbossipirfenidone    |
| Normale<br>n = 6                | Media (SD)      | 42.6 (17.9)                  | 28.7 (4.99)              |
|                                 | Mediana (25-75) | 42.0 (33.1-55.6)             | 30.8 (24.1-32.1)         |
| Leggera<br>n = 6                | Media (SD)      | 59.1 (21.5)                  | 49.3 <sup>a</sup> (14.6) |
|                                 | Mediana (25-75) | 51.6 (43.7-80.3)             | 43.0 (38.8-56.8)         |
| Moderata<br>n = 6               | Media (SD)      | 63.5 (19.5)                  | 100 <sup>b</sup> (26.3)  |
|                                 | Mediana (25-75) | 66.7 (47.7-76.7)             | 96.3 (75.2-123)          |
| Severa<br>n = 6                 | Media (SD)      | 46.7 (10.9)                  | 168 <sup>c</sup> (67.4)  |
|                                 | Mediana (25-75) | 49.4 (40.7-55.8)             | 150 (123-248)            |

AUC<sub>0-∞</sub> = area sotto la curva dal tempo zero all'infinito. <sup>a</sup>p-value rispetto al gruppo con funzionalità renale normale = 1,00 (confronto in coppia con Bonferroni) <sup>b</sup>p-valore rispetto al gruppo con funzionalità renale normale = 0,009 (confronto a coppia con Bonferroni) <sup>c</sup>p-value rispetto al gruppo con funzionalità renale normale < 0,0001 (confronto accoppiato con Bonferroni). L'esposizione al 5-carbossipirfenidone aumentata di 3,5 volte o più nei pazienti con insufficienza renale moderata. Non può essere esclusa l'attività farmacodinamica clinicamente rilevante del metabolita nei pazienti con insufficienza renale moderata. In pazienti con insufficienza renale lieve che ricevono pirfenidone non è necessario alcun aggiustamento della dose. Pirfenidone deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata. L'uso di pirfenidone è controindicato in pazienti con insufficienza renale severa (CrCl <30ml/min) o malattia renale allo stadio terminale che richiede la dialisi (vedere paragrafi 4.2 e 4.3). Analisi farmacocinetiche sulle popolazioni ricavate da 4 studi condotti su soggetti sani o soggetti con insufficienza renale e uno studio in pazienti con IPF non mostravano effetti rilevanti dal punto di vista clinico in relazione a età, sesso o stazza sulla farmacocinetica di pirfenidone. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. In studi sulla tossicità a dosi ripetute sono stati osservati aumenti del peso del fegato in topi, ratti e cani; questo era spesso accompagnato da ipertrofia epatica centrolobulare. Dopo la cessazione del trattamento è stata osservata la reversibilità. In studi carcinogenici condotti su topi e ratti è stata osservata una maggiore incidenza di tumori epatici. I risultati degli esami sul fegato confermano un'induzione degli enzimi microsomiali epatici, un effetto non osservato in pazienti che ricevevano Esbriet. Questi risultati non sono considerati rilevanti per gli esseri umani. Un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di tumori uterini è stato osservato in ratti femmina ai quali sono stati somministrati 1.500 mg/kg/giorno, che corrisponde a 37 volte la dose umana di 2.403 mg/giorno. I risultati di studi meccanicistici indicano che la comparsa di tumori uterini è probabilmente legata a un disequilibrio cronico degli ormoni sessuali mediati da dopamina che coinvolge un meccanismo endocrino specifico per la specie nel ratto non presente negli esseri umani. Studi tossicologici sulla riproduzione non hanno mostrato alcun effetto avverso sulla fertilità maschile e femminile o sullo sviluppo post-natale della progenie in ratti e non vi era prova di teratogenicità in ratti (1.000 mg/kg/giorno) o conigli (300 mg/kg/giorno). Negli animali avviene il trasferimento di pirfenidone e/o dei suoi metaboliti nella placenta, con il potenziale accumulo di pirfenidone e/o dei suoi metaboliti nel liquido amniotico. A dosi elevate (≥450 mg/kg/giorno), i ratti mostravano un prolungamento del ciclo estrale e un'elevata incidenza di cicli irregolari. A dosi elevate (≥1.000 mg/kg/giorno), i ratti mostravano un prolungamento della gestazione e una riduzione della vitalità fetale. Studi condotti su ratti durante il periodo di allattamento indicano che pirfenidone e/o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte con il potenziale accumulo di pirfenidone e/o dei suoi metaboliti nel latte. Pirfenidone non mostrava alcuna indicazione di attività mutagenetica o genotossica in una batteria standard di prove e se testato con esposizione agli UV non presentava mutagenicità. Se testato con esposizione agli UV, pirfenidone era positivo in un saggio foto-clastogenico condotto su cellule polmonari di criceto cinese. Fototossicità e irritazione sono state osservate in porcellini d'India dopo la somministrazione orale di pirfenidone e con esposizione a luce UVA/UVB. La gravità delle lesioni fototossiche si riduceva al minimo con l'applicazione di una protezione solare.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

**6.1 Elenco degli eccipienti** Contenuto delle compresse Cellulosa microcristallina. Sodio croscarmellosio. Povidone K30. Silice colloidale anidra. Magnesio stearato. Rivestimento delle compresse Polivinil alcol. Titanio biossido (E171). Macrogol 3350. Talco. Compresa da 267 mg Ferro ossido giallo (E172). Compresa da 534 mg Ferro ossido giallo (E172). Ferro ossido rosso (E172) Compresa da 801 mg Ferro ossido rosso (E172). Ferro ossido nero (E172) **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** Compresa da 267 mg e compresse da 801 mg 3 anni per i blister. 4 anni per i flaconi. Compresa da 534 mg 2 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo a vite antimanomissione e a prova di bambino. Dimensioni delle confezioni Compresse rivestite con film da 267 mg 1 flacone contenente 21 compresse rivestite con film, 2 flaconi ciascuno contenente 21 compresse rivestite con film (42 compresse in totale), 1 flacone contenente 42 compresse rivestite con film, 1 flacone contenente 90 compresse rivestite con film, 2 flaconi ciascuno contenente 90 compresse rivestite con film (180 compresse in totale), 1 flacone contenente 180 compresse rivestite con film. Compresse rivestite con film da 534 mg 1 flacone contenente 21 compresse rivestite con film, 1 flacone contenente 90 compresse rivestite con film. Compresse rivestite con film da 801 mg 1 flacone contenente 90 compresse rivestite con film, Blister in lamina di alluminio PVC/Aclar (PCTFE). Dimensioni delle confezioni Compresse rivestite con film da 267 mg 1 blister contenente 21 compresse rivestite con film (21 compresse in totale), 2 blister contenenti ciascuno 21 compresse rivestite con film (42 compresse in totale) 4 blister contenenti ciascuno 21 compresse rivestite con film (84 compresse in totale), 8 blister contenenti ciascuno 21 compresse rivestite con film (168 compresse in totale). Confezione di inizio trattamento da 2 settimane: confezione multipla contenente 63 compresse rivestite con film (1 confezione contenente 1 blister da 21 compresse e 1 confezione contenente 2 blister da 21 compresse). Confezione di mantenimento: confezione multipla contenente 252 compresse rivestite con film (3 confezioni contenenti ciascuna 4 blister da 21 compresse). Compresse rivestite con film da 801 mg 4 blister contenenti ciascuno 21 compresse rivestite con film (84 compresse in totale). Confezione di mantenimento: confezione multipla contenente 252 compresse rivestite con film (3 confezioni contenenti ciascuna 4 blister da 21 compresse). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento** Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/667/005. EU/1/11/667/006. EU/1/11/667/007. EU/1/11/667/008.  
EU/1/11/667/009. EU/1/11/667/010. EU/1/11/667/011. EU/1/11/667/012.  
EU/1/11/667/013. EU/1/11/667/014. EU/1/11/667/015. EU/1/11/667/016.  
EU/1/11/667/017. EU/1/11/667/018. EU/1/11/667/019. EU/1/11/667/020.  
EU/1/11/667/021

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 febbraio 2011

Data dell'ultimo rinnovo: 08 settembre 2015

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

9 Gennaio 2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

### Esbriet 267 mg, compresse rivestite con film (pirfenidone)

Confezione di inizio trattamento da 2 settimane: confezione multipla contenente 63 compresse rivestite con film (1 confezione contenente 1 blister da 21 compresse e 1 confezione contenente 2 blister da 21 compresse) AIC n. 041271154/E Classe H (RNRL - Pneumologo) - Prezzo al pubblico € 945,09\*

### Esbriet 267 mg, compresse rivestite con film (pirfenidone)

Confezione di mantenimento da 4 settimane: confezione multipla contenente 252 compresse rivestite con film (3 confezioni contenenti ciascuna 4 blister da 21 compresse) AIC n. 041271166/E Classe H (RNRL - Pneumologo) - Prezzo al pubblico € 3.780,34\*

### Esbriet 801 mg, compresse rivestite con film (pirfenidone)

Confezione di mantenimento: 4 blister contenenti ciascuno 21 compresse rivestite con film (84 compresse in totale) AIC n. 041271178/E Classe H (RNRL - Pneumologo) - Prezzo al pubblico € 3.780,34\*

\*Il prezzo è da intendersi al netto delle riduzioni ai sensi della Legge 27 Dicembre 2006 n. 296, art. 1, comma 796, lettera f, come da G.U. n. 299 del 27 Dicembre 2006 (suppl. n. 244/L).