

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 nessun 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 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** Transaminasi aumentate sono state comunemente segnalate in pazienti trattati con Esbriet. Esami della funzionalità epatica (ALT, AST e bilirubina) devono essere effettuati 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). Se un paziente presenta un aumento dei valori di aminotransferasi da >3 a <5 x ULN senza innalzamento dei livelli di bilirubina e senza sintomi o segni di danno epatico farmaco-indotto dopo l'inizio della terapia con Esbriet, altre cause devono essere escluse e il paziente deve essere monitorato attentamente. Occorre valutare la possibilità di interrompere il trattamento con altri medicinali associati a tossicità epatica. 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. **Danno epatico farmaco-indotto** Con frequenza non comune, gli aumenti dei livelli di AST e ALT sono stati associati a innalzamenti concomitanti dei livelli di bilirubina. Sono stati riferiti casi post-marketing di danno epatico farmaco-indotto clinicamente severo, tra i quali casi isolati con esito fatale (vedere paragrafo 4.8). In aggiunta al regolare monitoraggio degli esami della funzionalità epatica, devono essere condotti tempestivamente una valutazione clinica e una misurazione degli esami della funzionalità epatica nei pazienti che riportano sintomi potenzialmente indicativi di danno epatico, tra i quali affaticamento, anoressia, fastidio all'addome nel lato superiore destro, colorazione scura delle urine o ittero. Se un paziente presenta un aumento dei valori di aminotransferasi da >3 a <5 x ULN accompagnato da iperbilirubinemia oppure segni o sintomi clinici di danno epatico, 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 moderata (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 pregressa 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/Anafilassi** 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 associazione all'utilizzo di Esbriet nel corso della sorveglianza post-marketing. Sono state inoltre ricevute segnalazioni di reazioni anafilattiche. Pertanto i pazienti che sviluppano segni o sintomi di angioedema o di reazioni allergiche severe in seguito alla somministrazione di Esbriet, devono immediatamente interrompere il trattamento. I pazienti affetti da angioedema o reazioni allergiche severe, devono essere gestiti secondo gli attuali standard terapeutici. Esbriet non deve essere utilizzato da pazienti con storia di angioedema o ipersensibilità dovuti 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. **Iponatriemia** Nei pazienti trattati con Esbriet è stata segnalata iponatriemia (vedere paragrafo 4.8). Poiché

i sintomi di iponatremia possono essere lievi e mascherati dalla presenza di morbilità concomitanti, si raccomanda il regolare monitoraggio dei parametri di laboratorio rilevanti, soprattutto in presenza di segni e sintomi evocativi quali nausea, cefalea o capogiri.

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 il 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 sprovati 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 (≥ 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 di usare 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 alle dosi raccomandate 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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), non nota (non possono essere determinate in base ai dati disponibili)] le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 - Reazioni avverse in base alla SOC e alla frequenza MedDRA	
Infezioni ed infestazioni	
Comune	Infezione del tratto respiratorio superiore; infezione del tratto urinario
Patologie del sangue e del sistema linfatico	
Raro	Agranulocitosi ¹
Patologie del sistema immunitario	
Non comune	Angioedema ¹
Frequenza non nota	Anafilassi ¹
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Anoressia
Comune	Diminuzione del peso; diminuzione dell'appetito
Non comune	Iponatremia ¹
Disturbi psichiatrici	
Comune	Insonnia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Comune	Capogiri; sonnolenza; disgeusia; letargia
Patologie vascolari	
Comune	Vampate
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	Dispnea; tosse; tosse produttiva
Patologie gastrointestinali	
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
Patologie epatobiliari	
Comune	Aumento delle ALT; aumento delle AST; aumento della gamma glutamil transferasi
Non comune	Aumento dei livelli sierici della bilirubina totale in concomitanza con l'innalzamento di ALT e AST ¹ , danno epatico farmaco-indotto ²
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Reazione di fotosensibilità; eruzione cutanea
Comune	Prurito; eritema; pelle secca; eruzione eritematosa; eruzione maculare; eruzione pruritica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Mialgia; artralgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Affaticamento
Comune	Astenia; dolore al petto non cardiaco
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune	Eritema solare

1. Identificato attraverso la sorveglianza post-marketing 2. Attraverso la sorveglianza post-marketing sono stati identificati casi di danno epatico farmaco-indotto severo, tra i quali casi con esito fatale (vedere paragrafi 4.3, 4.4).

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. **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 antinfiammatorie 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- α) e interleuchina-1-beta (IL-1 β), 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- β) e il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF). **Efficacia clinica** L'efficacia clinica di Esbriet è stata studiata in quattro studi di fase 3 controllati con placebo, in doppio cieco, randomizzati, multicentrico 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 disegno 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 $\geq 10\%$ (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

	Pirfenidone 2.403 mg/giorno (N = 174)	Placebo (N = 174)
Declino $\geq 10\%$ 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 $\geq 10\%$ 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

	Pirfenidone 2.403 mg/giorno (N = 171)	Placebo (N = 173)
Declino $\geq 10\%$ 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_{CO} %) 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_{CO} % 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 $\geq 10\%$ 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

	Pirfenidone 2.403 mg/giorno (N = 278)	Placebo (N = 277)
Declino $\geq 10\%$ 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 (-0,00 \pm 0,02 l contro il -0,16 \pm 0,02 l, rispettivamente, p=0,042). **Popolazione pediatrica** L'Agencia 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 Cmax (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 anziani 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 digiuno confrontando la compressa da 801 mg con tre capsule da 267 mg. A stomaco pieno 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 Cmax (108,26% - 125,60%) hanno leggermente superato l'estremo superiore del limite standard di bioequivalenza (90% IC: 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 Cmax di pirfenidone, riducendo poco meno la Cmax 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 sierioalbumina. Il legame medio complessivo andava dal 50% al 58% alle concentrazioni osservate negli studi clinici (da 1 a 100 μ g/ml). Il volume di distribuzione medio apparente in stato stazionario nella somministrazione orale è circa di 70 l, 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 alle 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' $AUC_{0-\infty}$ (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) $mg \cdot h/l$ e 168 (67,4) $mg \cdot h/l$ rispetto al 28,7 (4,99) $mg \cdot h/l$.

Gruppo con insufficienza renale	Statistica	$AUC_{0-\infty}$ (mg•hr/l)	
		Pirfenidone	5-carbossilpirfenidone
Normale 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 n = 6	Media (SD)	59,1 (21,5)	49,3* (14,6)
	Mediana (25-75)	51,6 (43,7-80,3)	43,0 (38,8-56,8)

Moderata n = 6	Media (SD) Mediana (25–75)	63,5 (19,5) 66,7 (47,7–76,7)	100° (26,3) 96,3 (75,2–123)
Severa n = 6	Media (SD) Mediana (25–75)	46,7 (10,9) 49,4 (40,7–55,8)	168° (67,4) 150 (123–248)

AUC_{0-∞} = area sotto la curva dal tempo zero all'infinito. °p-value rispetto al gruppo con funzionalità renale normale = 1,00 (confronto in coppia con Bonferroni) °p-value rispetto al gruppo con funzionalità renale normale = 0.009 (confronto a coppia con Bonferroni) °p-value rispetto al gruppo con funzionalità renale normale < 0.0001 (confronto a coppia con Bonferroni). L'esposizione al 5-carbossilpirfenidone aumenta 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 Polivinile alcool 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 compresa da 801 mg 3 anni per i blister. 4 anni per i flaconi Compresa da 501 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** 16 Novembre 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).