

**REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA
AZIENDA SANITARIA LOCALE N. 2 OLBIA**

DELIBERAZIONE DEL COMMISSARIO STRAORDINARIO

N. 1059 DEL 14/09/2015

OGGETTO: DELIBERA 290/2015 : VARIAZIONE IN AUMENTO FARMACO (ESBRIET 267 MG 252 CPR E 63 CPR). SERVIZIO FARMACIA TERRITORIALE

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

DOTT. PAOLO TECLEME

(firma digitale apposta)

ACQUISITI I PARERI DI			
DIRETTORE SANITARIO		DIRETTORE AMMINISTRATIVO	
DOTT. SALVATORICO ORTU		DOTT. DAVID HARRIS	
FAVOREVOLE	X	FAVOREVOLE	X
CONTRARIO		CONTRARIO	
<i>(firma digitale apposta)</i>		<i>(firma digitale apposta)</i>	

La presente Deliberazione	
è soggetta al controllo preventivo di cui al comma 1 dell'art. 29 della L. R. 10 / 2006	
viene comunicata al competente Assessorato regionale, ai sensi del comma 2 dell'art. 29 della L. R. 10 / 2006, qualora comportante impegno di spesa inferiore a euro 5.000.000	
STRUTTURA PROPONENTE SERVIZIO PROVVEDITORATO E AMMINISTRAZIONE PATRIMONIALE	

Si attesta che la presente deliberazione viene pubblicata nell'Albo Pretorio on-line della ASL n. 2 di Olbia	
Dal 14/09/2015	Al 29/09/2015
Area Affari Generali, Affari Legali, Comunicazione	

Su proposta del Servizio Provveditorato e Amministrazione Patrimoniale e su istanza del Servizio Farmacia Territoriale;

Premesso che con deliberazione n. 290 del 16/03/2015 si è aggiudicata la procedura di " FARMACI UNICI RELATIVE A LOTTI DESERTI IN SDA CAPOFILA ASL 1 SS - ALTRE DISPOSIZIONI RELATIVE A LOTTI DESERTI IN SDA CAPOFILA ASL1 SS NON INERENTI FARMACI UNICI";

il Servizio Farmacia Territoriale ha fatto , con nota np 3937 del 08/05/2015, richiesta di integrazione quantitativo del farmaco Esbriet 267 mg 252 cpr e 63 cpr , aggiudicato nella procedura suddetta, considerato che questo farmaco originariamente non era presente in alcuna gara e soggetto a monitoraggio Aifa è necessario ai pazienti afferenti a questa azienda;

Verificato che l'Azienda non può Servirsi del Mercato Elettronico della Consip in quanto il farmaco richiesto non risulta presente nella vetrina Me.Pa (sezione prodotti farmaceutici);

Accertata come da soprascritta dichiarazione, la particolarità della fornitura richiesta e visto il D.Lgs 163/06 art. 57 co.2 lett. b che consente la procedura negoziata qualora per motivi di natura tecnica o artistica ovvero attinenti alla tutela di diritti esclusivi il contratto può essere affidato ad un operatore economico;

Atteso che con note PG/2015/30135 del 13/07/2015 la Ditta roche è stata invitata a presentare offerta sulla piattaforma dell'Albo Fornitori aziendale; Nei tempi fissati in atti di gara la ditta ha inserito a sistema l' offerta allegata acquisita agli atti con protocollo PG/2015/34970 del 14/08/2015; Di seguito la sintesi dell' offerta presentata:

descrizione anno 2015	Quantit à cpr	costo unitario netto iva	totale netto iva
Esbriet 267 mg 63 cpr Confezione di inizio trattamento	126 (2 conf. Da 63 cpr)	7,53968	949,99968
Esbriet 267 mg 252 cpr Confezione di mantenimento	10584 (42 conf. Da 252 cpr)	7,53968	79.799,97312

Ritenuto pertanto di aggiudicare la procedura negoziata diretta per la fornitura del farmaco più sopra dettagliato a favore della Ditta Roche Spa per un importo complessivo di € 80.749,9728 netto iva (l'importo si riferisce al 2015 come richiesto verbis alla dott.ssa Oggiano, dalla Direzione Aziendale);

Visti

Il D.lgs 30.12.1992 n. 502 e s.m.i.;

La L.R. 28.07.2006 n.10;
La L.R. 24.03.1997 n. 10 e s.m.i.;
Il D.lgs 12.04.2006 n. 163 e s.m.i.;

Il Commissario Straordinario

per i motivi sopra espressi,

DELIBERA

- Di autorizzare l'acquisto di seguito dettagliato dalla Ditta Roche spa , ai sensi dell'art. 57 comma 2 lettera b del D.Lgs 163/2006, ss.mm.ii, con le modalità di seguito specificate:

descrizione anno 2015	Quantità cpr	costo unitario netto iva	totale netto iva
Esbriet 267 mg 63 cpr Confezione di inizio trattamento	126 (2 conf. Da 63 cpr)	7,53968	949,99968
Esbriet 267 mg 252 cpr Confezione di mantenimento	10584 (42 conf. Da 252 cpr)	7,53968	79.799,97312

- di imputare la spesa secondo la tabella di seguito specificata

ANNO	UFF AUTORIZZ.	MACRO	NUMERO CONTO	IMPORTO(IVA INCL.)
2015	UA2_FARM	1	A501010101	88.824,97008

- Il Servizio Farmaceutico è responsabile dell'esecuzione e della gestione contrattuale (ordinativi, etc.) ; e provvederà alla liquidazione delle fatture previo riscontro della regolarità della fornitura (l'importo si riferisce al 2015 come richiesto verbis alla dott.ssa Oggiano dalla Direzione Aziendale);
- di disporre che nel contratto sia inserita apposita clausola di risoluzione anticipata in ipotesi di sopravvenute esigenze pubblicistiche connesse alla riforma del SSR in itinere;
- di trasmettere il presente provvedimento al Servizio Contabilità e Bilancio, all'Area Programmazione, Controllo e Committenza e alla Farmacia Territoriale per i provvedimenti di competenza;
- di comunicare il presente atto all'Assessorato regionale all'Igiene, Sanità e Assistenza sociale, ai sensi dell'art. 29 comma 2, della Legge regionale 28 luglio 2006, n. 10.

Il Commissario Straordinario

Dr

. Paolo Tecleme

Allegati: n. 3
Per il Servizio Provveditorato
R. Di Gennaro
F. Nuonno
Codice Servizio 247/2015



Spett.le
ASL N. 2
VIA BAZZONI SIRCANA 2/2A
07026 OLBIA (OT)

Monza, 20/07/2015

Offerta N. 201500693
(da citare per qualsiasi comunicazione relativa)

Validità dell'offerta: dal 29/07/2015 al 31/12/2016

Oggetto: RICHIESTA PREVENTIVO PER ESBRIET 257 MG.

Il sottoscritto Fulvio Francesco La Bella nato il 02/05/1961 a Milano (MI) cod. fisc. LBLFVF61E02F205E, in qualità di Procuratore della Società Roche S.p.A. – Società unipersonale, domiciliato per la carica presso la sede legale in Milano - P.zza Durante n. 11, Codice Fiscale e Partita Iva n. 00747170157 in adesione a quanto richiesto dalla lettera di invito protocollo n. PG/2015/30135 del 13/07/2015 propone la migliore offerta per le sottoelencate specialità medicinali:

Principio Attivo:	pirfenidone
Nome Commerciale:	ESBRIET CAPS (HARD) 267MG 252
Confezionamento:	267mg 252 cps rigide
Prodotto Fascia Materiale:	H
Numero AIC:	041271026
Data AIC:	14/06/2013

Prezzo Pubblico UT escl. IVA: € 14,35538 (quattordici/35538)

Prezzo ex-factory per U.T.: € 9,56786 (nove/56786)

Prezzo Offerta UT escl. IVA: € 7,53968 (sette/53968)

Sconto effettuato su prezzo ex-factory escl. IVA: 21,198% (ventuno/198)*

Confezione di mantenimento da 4 settimane Come previsto dalla determina dell'AIFA, gli acquisti da parte degli enti del Servizio Sanitario Nazionale saranno regolati dalle Condizioni generali pubblicate sul sito AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it).

*Tale sconto è comprensivo di quello obbligatorio del 21,198% (ventuno/198) sulle forniture cedute alle strutture pubbliche del SSN.

La determina AIFA di classificazione è stata pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 138 del 14/06/2013 ed è entrata in vigore il 29 giugno 2013.

**Roche S.p.A. - Società
unipersonale**

P.zza Durante,11
I-20131 Milano
Capitale € 34.056.000
C.F./ P. IVA/R.I. 00747170157

Commercial Unit
Commercial Solution
Tenders & Contracts
V.le G.B. Stucchi, 110
I-20900 Monza (MB)

Tel. 039-247.1
Fax 039-247.5193 / 5091

IVA: come da normativa applicabile alla data di ricezione degli ordini acquisto.

Principio Attivo: pirfenidone
Nome Commerciale: ESBRIET CAPS (HARD) 267MG 63
Confezionamento: 267MG 63 cps rigide
Prodotto Fascia Materiale: H
Numero AIC: 041271014
Data AIC: 14/06/2013

Prezzo Pubblico UT escl. IVA: € 14,35541 (quattordici/35541)

Prezzo ex-factory per U.T.: € 9,56794 (nove/56794)

Prezzo Offerta UT escl. IVA: € 7,53968 (sette/53968)

Sconto effettuato su prezzo ex-factory escl. IVA: 21,198% (ventuno/198)*

Confezione di inizio trattamento da 2 settimane. Come previsto dalla determina dell'AIFA, gli acquisti da parte degli enti del Servizio Sanitario Nazionale saranno regolati dalle Condizioni generali pubblicate sul sito AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it).

*Tale sconto è comprensivo di quello obbligatorio del 21,198% (ventuno/198) sulle forniture cedute alle strutture pubbliche del SSN.

La determina AIFA di classificazione è stata pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 138 del 14/06/2013 ed è entrata in vigore il 29 giugno 2013.

IVA: come da normativa applicabile alla data di ricezione degli ordini acquisto.

Prezzi al netto delle riduzioni temporanee (Suppl. nr. 161 alla G.U. nr. 156 del 7 luglio 2006 e G.U. nr. 227 del 29 settembre 2006), al lordo del pay-back (come determinato dalle tabelle di equivalenza stabilite da AIFA) ai sensi dell'art. 1, comma 796, lettera g), legge 27 dicembre 2006 nr. 796 e successive proroghe.

Roche S.p.A. comunica sin d'ora che, qualora nel corso di validità del presente listino i citati provvedimenti AIFA non trovassero più applicazione, cessasse la loro efficacia, o venissero integrati da nuovi provvedimenti, il prezzo dei farmaci coinvolti dovrà intendersi modificato in accordo alle nuove disposizioni.

Condizioni di vendita:

Ragione Sociale: Roche S.p.A. – Società unipersonale

Domicilio fiscale: 20131 Milano - P.zza Durante n. 11

Codice fiscale: n.00747170157

Ai fini fiscali si dichiara che la sede dell'Ufficio Imposte Dirette territorialmente competente è:
Agenzia delle Entrate - Direzione Regionale della Lombardia - Ufficio Grandi Contribuenti
via Manin n. 25 - 20121 Milano.

Offerta N. 201500693

Oggetto: RICHIESTA PREVENTIVO PER ESBRIET 257 MG.

Tempi di consegna:

Farmaci salva-vita: 24 - 48 ore dal ricevimento dell'ordine.

Altri farmaci: entro 3 giorni dal ricevimento dell'ordine.

Trasporto: con mezzi a temperatura controllata non superiore a 15° C su tutto il territorio nazionale.

Merce resa franco di porto e imballo, IVA a vostro carico.

I.V.A. : come da normativa applicabile alla data di ricezione degli ordini di acquisto.

Pagamento: Rimessa diretta a 60 giorni data fattura e tasso d'interesse, per i ritardi nei pagamenti, come da art. 5 del D.Lgs. 231/2002 e successive modificazioni intervenute.

Con riguardo alle fatture emesse in relazione al presente contratto, il criterio di arrotondamento adottato è quello previsto dalla Circolare del Ministero delle Finanze n° 291/E del 23/12/98.

Importo minimo fatturabile: € 250,00.

Si dichiara che la rispondenza dei prodotti è ai prescritti requisiti di legge ed alle specifiche registrate presso le autorità sanitarie.

Gli oneri per la sicurezza incidono sul prezzo offerto per € 3.171.437,55.

Gli ordini potranno essere trasmessi presso:

ROCHE S.p.A.

Viale G.B. Stucchi, 110

20052 MONZA (MI)

Fax. 800824038

Fax. 800905892

Grati dell'attenzione riservatoci, porgiamo distinti saluti.

Roche S.p.A. - Società unipersonale


Fulvio Francesco La Bella

Sono firmatari:

Fulvio Francesco La Bella – nato il 02/05/1961 a Milano (MI) - Procuratore

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esbriet 267 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene 267 mg di pirfenidone.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

Capsule costituite da due parti, un corpo di colore bianco opaco e un cappuccio di colore bianco opaco, sulle quali è stampata la scritta "PFD 267 mg" con inchiostro marrone e contenenti una polvere di colore da bianco a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Esbriet è indicato negli adulti per il trattamento di 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 titolata fino a raggiungere la dose giornaliera raccomandata di nove capsule al giorno nel corso di un periodo di 14 giorni nel modo seguente:

- dal giorno 1 al giorno 7: una capsula, tre volte al giorno (801 mg/giorno)
- dal giorno 8 al giorno 14: due capsule, tre volte al giorno (1602 mg/giorno)
- dal giorno 15 in avanti: tre capsule, tre volte al giorno (2403 mg/giorno)

La dose giornaliera raccomandata di Esbriet per pazienti affetti da IPF è di tre capsule da 267 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.

I pazienti che interrompono il trattamento con Esbriet per 14 giorni consecutivi o più devono ricominciare la terapia partendo dal regime di titolazione 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 titolazione.

Regolazioni della dose e altre considerazioni per l'utilizzo sicuro

Eventi gastrointestinali: 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 Esbriet può essere ridotta a 1-2 capsule (267 mg – 534 mg) 2-3 volte al giorno, da assumere con il cibo, e incrementata nuovamente fino alla dose giornaliera raccomandata in base alla tolleranza. Se i sintomi persistono, è possibile indicare ai pazienti di interrompere il trattamento per 1-2 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 Esbriet può essere ridotta a 3 capsule/giorno (1 capsula 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 grave 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 e incrementato 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 Esbriet deve essere regolata oppure il trattamento deve essere interrotto secondo le linee guida elencate nel paragrafo 4.4.

Popolazioni speciali

Persone più anziane

Per i pazienti a partire da 65 anni di età non è richiesto alcun aggiustamento posologico (vedere paragrafo 5.2).

Alterata funzionalità epatica

Per pazienti con alterazione da lieve a moderata della funzionalità epatica (vale a dire Child-Pugh Classe A e B) non è necessario alcun aggiustamento posologico. Tuttavia, dato che alcuni individui con alterazione 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. 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 alterazione grave della funzionalità epatica o malattia epatica allo stadio terminale, e non deve essere usato in pazienti affetti da tali patologie (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). Durante il trattamento si raccomanda di monitorare la funzionalità epatica. Possono rendersi necessari aggiustamenti posologici in caso di aumenti dei valori (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Alterata funzionalità renale

Per pazienti con alterazione da lieve a moderata della funzionalità renale non è necessario alcun aggiustamento della dose. La terapia con Esbriet non deve essere usata in pazienti con alterazione grave della funzionalità renale (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 nel trattamento di IPF.

Modo di somministrazione

Esbriet deve essere ingerito intero con acqua e assunto 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),
- alterazione grave della funzionalità epatica o malattia epatica allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4),
- alterazione grave della funzionalità renale (CrCl <30 ml/min) o malattia renale allo stadio terminale che richiede la dialisi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Funzionalità epatica

In pazienti trattati con Esbriet sono stati riferiti aumenti di ALT e AST $>3 \times$ 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 regolata 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 $\leq 5 \times$ ULN dopo l'inizio della terapia con Esbriet, i medicinali che creano confusione 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 $\leq 5 \times$ 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 $>5 \times$ ULN, Esbriet deve essere interrotto e il paziente non deve più essere esposto a tale farmaco.

Alterata funzionalità epatica

In soggetti con alterazione moderata della funzionalità epatica (vale a dire Child-Pugh Classe B), l'esposizione a Esbriet è aumentata del 60%. Esbriet deve essere usato con cautela in pazienti con alterazione pregressa da lieve a moderata della funzionalità epatica (vale a dire Child-Pugh Classe A e B) a motivo del potenziale aumento dell'esposizione a Esbriet. 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 alterazione grave della funzionalità epatica e non deve essere usato in tali pazienti.

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. Indicare ai pazienti di rivolgersi al medico in caso di sintomi di reazione di fotosensibilità o eruzione cutanea. Reazioni di fotosensibilità gravi non sono comuni. In casi di reazione di fotosensibilità o eruzione cutanea da lievi a gravi possono rendersi necessari aggiustamenti posologici 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 a respirare 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 di calorie maggiore 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% del 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 del 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 del pirfenidone (per esempio CYP2C9, 2C19 e 2D6).

Estrapolazioni *in vitro in vivo* indicano che inibitori potenti e selettivi di CYP1A2 (ad esempio, enoxacina) hanno il potenziale di aumentare l'esposizione al 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 Esbriet deve essere ridotta a 801 mg al giorno (una capsula, 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 al pirfenidone dell'81%. Se non può essere evitata la somministrazione di ciprofloxacina alla dose di 750 mg due volte al giorno, la dose di Esbriet deve essere ridotta a 1602 mg al giorno (2 capsule, tre volte al giorno). Esbriet deve essere usato con cautela quando la 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 del 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 Esbriet. 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 (≥ 1000 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 il 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 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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Esbriet può causare capogiri e affaticamento, che possono influenzare la capacità di guidare veicoli o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di Esbriet è stata valutata in studi clinici comprendenti 1650 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.

Le reazioni avverse riferite più comunemente durante l'esperienza degli studi clinici con Esbriet a una dose di 2403 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 (il 11,4% contro il 3,5%), cefalea (il 10,1% contro il 7,7%) e reazione di fotosensibilità (il 9,3% contro il 1,1%).

Gravi reazioni avverse sono state registrate con frequenze simili tra pazienti trattati con 2403 mg/giorno di Esbriet e placebo in studi clinici.

La tabella 1 mostra le reazioni avverse riferite con una frequenza di $\geq 2\%$ in 623 pazienti che ricevevano Esbriet alla dose raccomandata di 2403 mg/giorno in tre studi chiave 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	
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
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Diminuzione del peso; diminuzione dell'appetito
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
Raro:	Aumento dei livelli sierici della bilirubina totale in concomitanza con l'innalzamento di ALT e AST ¹
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Reazione di fotosensibilità; eruzione cutanea
Comune:	Prurito; eritema; pelle secca; eruzione eritematosa; eruzione maculare; eruzione pruritic
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 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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili esperienze cliniche limitate relative al sovradosaggio. Sono state somministrate dosi multiple di pirfenidone per una dose totale di 4806 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 il 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 del pirfenidone non è stato ancora completamente determinato. Tuttavia, dati esistenti indicano che il 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- α) e interleuchina-1-beta (IL-1 β), e il pirfenidone ha dimostrato di ridurre l'accumulo di cellule infiammatorie in risposta a vari stimoli.

Il 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, 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 2403 mg/giorno con placebo. Il progetto degli studi era praticamente identico, salvo poche eccezioni comprendenti un gruppo a cui veniva somministrata una dose intermedia (1197 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 2403 mg/giorno (N = 174)	Placebo (N = 174)
Declino $\geq 10\%$ o morte o trapianto polmonare	35 (20%)	60 (35%)
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 2403 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 2403 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 2403 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 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 2403 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 ($-0,09 \pm 0,02$ 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 IPF (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La somministrazione di Esbriet con il cibo porta a un'elevata riduzione di C_{max} (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 del pirfenidone era inferiore, mentre l'AUC a stomaco pieno era approssimativamente pari all'80-85% dell'AUC osservata nello stato di digiuno. 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 del pirfenidone nell'uomo non è stata determinata.

Distribuzione

Il 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 $\mu\text{g/ml}$). Il volume di distribuzione medio apparente in stato stazionario nella somministrazione orale è circa di 70 l, il che indica che la distribuzione del pirfenidone ai tessuti è modesta.

Biotrasformazione

Circa il 70-80% del pirfenidone viene metabolizzato attraverso CYP1A2 con contributi minori da parte di altri isoenzimi CYP comprendenti CYP2C9, 2C19, 2D6 e 2E1. Studi *in vitro* e *in vivo* condotti fino a oggi non hanno rivelato alcuna attività del metabolita principale (5-carbossi-pirfenidone), anche a concentrazioni o dosi molto superiori a quelle associate all'attività del pirfenidone stesso.

Eliminazione

La saturazione della clearance orale del 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 1335 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. Il 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

Alterata funzionalità epatica

La farmacocinetica del pirfenidone e del metabolita 5-carbossi-pirfenidone sono state confrontate in soggetti con alterazione moderata della funzionalità epatica (Child-Pugh Classe B) e in soggetti con funzionalità epatica normale. I risultati mostravano un aumento medio di esposizione al pirfenidone del 60% dopo una singola dose di 801 mg di pirfenidone (3 capsule da 267 mg) in pazienti con danno epatico moderato. Pirfenidone deve essere usato con cautela in pazienti con alterazione da lieve a moderata della funzionalità epatica 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 alterazione grave della funzionalità epatica e con malattia epatica allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Alterata funzionalità renale

Non sono state osservate differenze significative dal punto di vista clinico nella farmacocinetica del pirfenidone in soggetti con alterazione da lieve a grave della funzionalità renale a confronto con soggetti con funzionalità renale normale. Il farmaco progenitore viene metabolizzato in modo predominante producendo 5-carbossi-pirfenidone, e la farmacocinetica di questo metabolita è alterata in soggetti con danno renale da moderato a grave. Tuttavia, la quantità di accumulo prevista del metabolita nello stato stazionario non è significativa dal punto di vista farmacodinamico, dato che l'emivita di eliminazione terminale è solo di 1–2 ore in questi soggetti. In pazienti con danno renale da lieve a moderato che ricevono pirfenidone non è necessaria alcuna regolazione della dose. L'uso di pirfenidone è controindicato in pazienti con alterazione grave della funzionalità renale (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 danno 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 del 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 1500 mg/kg/giorno, che corrisponde a 37 volte la dose umana di 2403 mg/kg/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 (1000 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 (≥ 1000 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 il pirfenidone e/o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte con il potenziale accumulo di pirfenidone e/o dei suoi metaboliti nel latte.

Il 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, il 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.

Valutazione del Rischio Ambientale (*Environmental Risk Assessment, ERA*)

Si ritiene che il pirfenidone non presenti un rischio potenziale per acque superficiali, microrganismi e acque sotterranee o per sedimenti che ospitano invertebrati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule

Cellulosa microcristallina
Sodio croscarmellosio
Povidone
Magnesio stearato

Guscio della capsula: corpo

Titanio biossido (E171)
Gelatina

Guscio della capsula: cappuccio

Titanio biossido (E171)
Gelatina

Inchiostro di stampa

Inchiostro marrone S-1-16530 o inchiostro 03A2 contenente:
Gommalacca
Ferro ossido nero (E172)
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)

Glicole propilenico
Idrossido di ammonio

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni per i blister

3 anni per le fiale

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Dimensioni delle confezioni

Confezione di inizio trattamento da 2 settimane

7 strip blister in lamina di alluminio/PVC/PE/PCTFE, ciascuno contenente 3 capsule (per le dosi destinate alla Settimana 1), confezionati con 7 strip blister in lamina di alluminio/PVC/PE/PCTFE, ciascuno contenente 6 capsule (per le dosi destinate alla Settimana 2), per un totale di 63 capsule per confezione.

Confezione di mantenimento da 4 settimane

14 strip blister in lamina di alluminio/PVC/PE/PCTFE, ciascuno contenente 18 capsule (sufficienti per 2 giorni). La confezione include 14 strip blister perforati in lamina di alluminio/PVC/PE/PCTFE, ciascuno contenente 18 capsule, per un totale di 252 capsule per confezione.

Flacone bianco di HDPE da 250 ml con chiusura a prova di bambino contenente 270 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

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

EU/1/11/667/001

EU/1/11/667/002

EU/1/11/667/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 febbraio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2015

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

Prot. n. P/2015/3937

Olbia, 08-05-2015

AI SERVIZIO PROWEDITORATO

Oggetto: RICHIESTA ACQUISTO FARMACO ESBRIET 267MG 252 CPR E 63CPR PZ I.A. e I.E. S.G., P.A.

Viste la richieste della Clinica Pneumologica AOU Sassari;

considerato l'incremento di nuovi pazienti e in previsione di nuovi protocolli terapeutici;

considerato che tale farmaco è sottoposto a richiesta da parte del medico specialista con foglio di monitoraggio intensivo AIFA che verrà presentato di volta in volta all'atto della richiesta del farmaco e non è dunque preventivabile il fabbisogno per il paziente utilizzatore;

considerato che tale farmaco è utilizzato da paziente affetto da fibrosi polmonare idiopatica;

considerato che tale farmaco non è presente nella gara farmaci in atto e non ha analogo terapeutico in gara;

considerato che tale farmaco è stato inserito nei farmaci dei lotti andati deserti e che le quantità ivi presenti non sono sufficienti a far fronte alle richieste;

considerato che i pazienti in trattamento non possono interrompere la terapia in atto per ovvi motivi clinici;

al fine consentire il proseguimento della terapia ai pazienti utilizzatori di cui sopra e ad eventuali 2 nuovi pazienti;

si chiede l'incremento delle quantità in delibera 290 del 16/03/2015 per il 2015 di 2 confezioni del farmaco Esbriet 267mg 63cpr per inizio terapia e 42 confezioni del farmaco Esbriet 267mg 252cpr e per il 2016 di 2 confezioni del farmaco Esbriet 267mg 63cpr per inizio terapia e 78 confezioni del farmaco Esbriet 267mg 252cpr ditta Roche.

Spesa presunta anno 2015 81000 euro

Spesa presunta anno 2016 149200 euro.



Dott. ssa Elia Sulas
RESPONSABILE DEL SERVIZIO

