

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pirfenidone Viatris 267 mg compresse rivestite con film  
Pirfenidone Viatris 534 mg compresse rivestite con film  
Pirfenidone Viatris 801 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Pirfenidone Viatris 267 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa contiene 267 mg di pirfenidone.

### Pirfenidone Viatris 534 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa contiene 534 mg di pirfenidone.

### Pirfenidone Viatris 801 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa contiene 801 mg di pirfenidone.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

### Pirfenidone Viatris 267 mg compresse rivestite con film

Pirfenidone Viatris 267 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore giallo, ovali, di circa 13 x 6 mm, biconvesse, rivestite con film, senza nessuna dicitura impressa su nessuno dei due lati.

### Pirfenidone Viatris 534 mg compresse rivestite con film

Pirfenidone Viatris 534 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore arancione, ovali, di circa 16 x 8 mm, rivestite con film, biconvesse, senza nessuna dicitura impressa su nessuno dei due lati.

### Pirfenidone Viatris 801 mg compresse rivestite con film

Pirfenidone Viatris 801 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore marrone, ovali, di circa 20 x 9 mm, biconvesse, rivestite con film, senza nessuna dicitura impressa su nessuno dei due lati.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Pirfenidone Viatris è indicato negli adulti per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica (Idiopathic Pulmonary Fibrosis - IPF).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Pirfenidone Viatris 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 2 403 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 (1 602 mg/giorno)
- dal giorno 15 in avanti: una dose di 801 mg somministrata tre volte al giorno (2 403 mg/giorno)

La dose giornaliera di mantenimento raccomandata di Pirfenidone Viatris è di 801 mg tre volte al giorno, assunte con il cibo, per un totale di 2 403 mg/giorno.

Dosi superiori a 2 403 mg/giorno non sono raccomandate per nessun paziente (vedere paragrafo 4.9).

I pazienti che interrompono il trattamento con Pirfenidone Viatris 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*

Ai pazienti che accusano intolleranza alla terapia a causa di effetti indesiderati gastrointestinali deve essere ricordato 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*

Ai pazienti che accusano una reazione di fotosensibilità o eruzione cutanea da lieve a moderata deve essere ricordato 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, Pirfenidone Viatris deve essere interrotto per 15 giorni, incrementando nuovamente la dose fino a raggiungere la dose giornaliera raccomandata come nel periodo di incremento della dose.

Ai pazienti che accusano una reazione di fotosensibilità o eruzione cutanea severa deve essere indicato di interrompere il trattamento e rivolgersi al medico (vedere paragrafo 4.4). Quando l'eruzione cutanea si è risolta, Pirfenidone Viatris 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).

### Compromissione epatica

Per pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vale a dire Child-Pugh Classe A e B) non è necessario alcun aggiustamento della dose. Tuttavia, dato che alcuni individui con compromissione epatica da lieve a moderata possono presentare un aumento dei livelli di pirfenidone nel plasma, in questa popolazione il trattamento con Pirfenidone Viatris deve essere attuato con cautela. La terapia con Pirfenidone Viatris non deve essere attuata in pazienti con compromissione epatica severa o in caso di malattia epatica allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

### Compromissione renale

Per pazienti con compromissione renale lieve non è necessario alcun aggiustamento della dose. Pirfenidone Viatris deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale moderata ( $\text{CrCl}$  30-50 mL/min). La terapia con Pirfenidone Viatris non deve essere usata in pazienti con compromissione renale severa ( $\text{CrCl} < 30$  mL/min) o affetti da nefropatia 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 Pirfenidone Viatris nella popolazione pediatrica per l'indicazione dell'IPF.

### Modo di somministrazione

Pirfenidone Viatris 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).
- Compromissione epatica severa o malattia epatica allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
- Compromissione renale severa ( $\text{CrCl} < 30$  mL/min) o nefropatia 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 pirfenidone. Esami della funzionalità epatica (ALT, AST e bilirubina) devono essere effettuati prima dell'inizio del trattamento con Pirfenidone Viatris, 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  $< 5 \times \text{ULN}$  senza innalzamento dei livelli di bilirubina e senza sintomi o segni di danno epatico da farmaci dopo l'inizio della terapia con Pirfenidone Viatris, 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 Pirfenidone Viatris deve essere ridotta o interrotta. Una volta che gli esami della funzionalità epatica rientrano all'interno dei limiti normali, Pirfenidone Viatris può essere nuovamente incrementato fino a raggiungere la dose giornaliera raccomandata, se tollerata.

#### Danno epatico da farmaci

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 da farmaci clinicamente severo, tra i quali casi isolati con esito fatale (vedere paragrafo 4.8).

In aggiunta al regolare monitoraggio raccomandato degli esami della funzionalità epatica, devono essere condotte tempestivamente una valutazione clinica e una misurazione degli esami di funzionalità epatica nei pazienti che riportano sintomi potenzialmente indicativi di danno epatico, tra i quali stanchezza, 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, Pirfenidone Viatris 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  $\geq 5$  x ULN, Pirfenidone Viatris deve essere interrotto definitivamente e il paziente non deve più essere esposto a tale farmaco.

#### Compromissione epatica

In soggetti con compromissione epatica moderata (vale a dire Child-Pugh Classe B), l'esposizione a pirfenidone è aumentata del 60%. Pirfenidone Viatris deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione 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). Il pirfenidone non è stato studiato in pazienti con compromissione 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 abbronzanti) durante il trattamento con Pirfenidone Viatris. 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).

#### Reazioni cutanee gravi

Casi di sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), potenzialmente pericolose per la vita o fatali, sono stati segnalati dopo la commercializzazione in associazione al trattamento con Pirfenidone Viatris. Se si manifestassero segni e sintomi indicativi di queste reazioni, Pirfenidone Viatris deve essere sospeso immediatamente. Se il paziente ha sviluppato SJS, TEN o DRESS con l'uso di Pirfenidone Viatris, il trattamento con Pirfenidone Viatris non deve essere ripreso e deve essere interrotto definitivamente.

#### 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 pirfenidone 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 Pirfenidone Viatris, devono immediatamente interrompere il trattamento. I pazienti affetti da angioedema o reazioni allergiche severe devono essere gestiti secondo gli attuali standard terapeutici. Pirfenidone Viatris non deve essere utilizzato da pazienti con storia di angioedema o ipersensibilità dovuti all'utilizzo di Pirfenidone Viatris (vedere paragrafo 4.3).

### Capogiri

Capogiri sono stati riferiti in pazienti che assumono pirfenidone. 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, può essere considerato un aggiustamento della dose o anche l'interruzione del trattamento con Pirfenidone Viatris.

### Stanchezza

Stanchezza è stata riferita in pazienti che prendono pirfenidone. 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 pirfenidone (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 pirfenidone è stata segnalata iponatriemia (vedere paragrafo 4.8). Poiché i sintomi di iponatriemia 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.

### Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **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 pirfenidone e fluvoxamina (un forte inibitore di CYP1A2 con effetti inibitori su altri isoenzimi CYP [CYP2C9, 2C19 e 2D6]) ha comportato un aumento di 4 volte dell'esposizione a pirfenidone in soggetti non fumatori.

Pirfenidone Viatris 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 Pirfenidone Viatris ed evitata durante la terapia con Pirfenidone Viatris a causa 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 Pirfenidone Viatris 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 Pirfenidone Viatris. Interrompere Pirfenidone Viatris se necessario (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

La co-somministrazione di pirfenidone 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 1 602 mg al giorno (534 mg, tre volte al giorno). Pirfenidone Viatris deve essere usato con cautela quando ciprofloxacina è usata alla dose di 250 mg o 500 mg una o due volte al giorno.

Pirfenidone Viatris 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 Pirfenidone Viatris 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 pirfenidone in donne in gravidanza.

Negli animali avviene il trasferimento di pirfenidone e/o dei suoi metaboliti nella placenta, con il potenziale accumulo di pirfenidone e/o dei suoi metaboliti nel liquido amniotico.

A dosi elevate ( $\geq 1\,000$  mg/kg/giorno) i ratti mostravano un prolungamento della gestazione e una riduzione della vitalità fetale.

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Pirfenidone Viatris 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 Pirfenidone Viatris, deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con Pirfenidone Viatris 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**

Pirfenidone Viatris può causare capogiri e stanchezza, 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 pirfenidone 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%), stanchezza (il 18,5% contro il 10,4%), dispepsia (il 16,1% contro il 5,0%), appetito ridotto (il 20,7% contro l'8,0%), 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 del pirfenidone 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 pirfenidone alla dose raccomandata di 2 403 mg/giorno nell'analisi cumulativa 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 ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$ ) non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)] le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1 Reazioni avverse in base alla classificazione per sistemi e organi (System Organ Class, SOC) e alla frequenza MedDRA**

<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Molto comune	Infezioni delle vie respiratorie superiori
Comune	Infezione del tratto urinario
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Non comune	Agranulocitosi <sup>1</sup>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non comune	Angioedema <sup>1</sup>
Non nota	Anafilassi <sup>1</sup>
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Molto comune	Peso diminuito; appetito ridotto
Non comune	Iponatriemia <sup>1</sup>
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Molto comune	Insomnia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comune	Cefalea; capogiri
Comune	Sonnolenza; disgeusia; letargia
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune	Vampata di calore
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Molto comune	Dispnea; tosse
Comune	Tosse produttiva
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto comune	Dispepsia; nausea; diarrea; malattia da reflusso gastroesofageo; vomito; stipsi
Comune	Distensione addome; fastidio all'addome; dolore addominale; dolore addominale superiore; fastidio allo stomaco; gastrite; flatulenza
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Comune	ALT aumentata; AST aumentata; gamma-glutamil trasferasi aumentata
Non comune	Bilirubina sierica totale aumentata in concomitanza con ALT e AST aumentate <sup>1</sup> ; danno epatico da farmaci <sup>2</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Molto comune	Eruzione cutanea
Comune	Reazione di fotosensibilità; prurito; eritema; pelle secca; eruzione eritematosa; eruzione cutanea maculare; eruzione cutanea pruriginosa
Non nota	Sindrome di Stevens-Johnson <sup>1</sup> ; necrolisi epidermica tossica <sup>1</sup> ; reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) <sup>1</sup>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Molto comune	Artralgia
Comune	Mialgia
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Molto comune	Stanchezza
Comune	Astenia; dolore toracico non cardiaco
<b>Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura</b>	
Comune	Ustione solare

<sup>1</sup> Identificato attraverso la sorveglianza post-marketing (vedere paragrafo 4.4)

<sup>2</sup> Attraverso la sorveglianza post-marketing sono stati identificati casi di danno epatico da farmaci severo, inclusi casi con esito fatale (vedere paragrafi 4.3, 4.4).

Le analisi aggiustate per esposizione dei dati aggregati dagli studi clinici sull'IPF hanno confermato una coerenza tra il profilo di sicurezza e tollerabilità di pirfenidone nei pazienti con IPF avanzata (n = 366) e quello stabilito nei pazienti con IPF non avanzata (n = 942).

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### Appetito ridotto

Durante gli studi clinici registrativi, i casi di appetito ridotto sono stati facilmente gestibili ed in generale non associati a sequele significative. Raramente, i casi di appetito ridotto sono stati associati ad una significativa perdita di peso e hanno richiesto un intervento medico.

##### 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 riportato nell'[allegato V](#)**.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Sono disponibili esperienze cliniche limitate relative al sovradosaggio. Sono state somministrate dosi multiple di pirfenidone fino ad una dose totale di 4 806 mg/giorno suddivise in sei capsule da 267 mg tre volte al giorno a volontari sani adulti nel corso di un periodo di incremento della dose di 12 giorni. Sono state osservate reazioni avverse lievi, transitorie e in linea con le reazioni avverse riferite con maggiore frequenza per pirfenidone.

In caso di sospetto sovradosaggio deve essere fornita assistenza medica di supporto, comprendente monitoraggio dei segni vitali e osservazione attenta dello stato clinico del paziente.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, altri immunosoppressori, codice ATC: L04AX05

Il meccanismo d'azione di pirfenidone non è stato ancora completamente determinato. Tuttavia, dati esistenti indicano che pirfenidone esercita sia proprietà antifibrotiche che proprietà antiinfiammatorie in una varietà di sistemi *in vitro* e di modelli animali di fibrosi polmonare (fibrosi indotta da bleomicina e da trapianto).

La IPF è una malattia polmonare fibrotica e infiammatoria cronica provocata dalla sintesi e dal rilascio di citochine pro-infiammatorie comprendenti fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleuchina-1-beta (IL-1 $\beta$ ), e pirfenidone ha dimostrato di ridurre l'accumulo di cellule infiammatorie in risposta a vari stimoli.

Pirfenidone attenua la proliferazione dei fibroblasti, la produzione di proteine e citochine associate alla fibrosi e l'aumento della biosintesi e l'accumulo di matrice extracellulare in risposta a fattori di crescita delle citochine, come il fattore di crescita trasformante beta (TGF- $\beta$ ) e il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF).

#### Efficacia clinica

L'efficacia clinica del pirfenidone 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 pirfenidone 2 403 mg/giorno con placebo. Il disegno degli studi era molto simile, 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'endpoint primario di entrambi gli studi era la variazione della percentuale predetta di capacità vitale forzata (Forced Vital Capacity - FVC) dal valore basale alla settimana 72. Nella popolazione combinata degli studi PIPF-004 e PIPF-006 trattata con la dose di 2 403 mg/d, che comprende un totale di 692 pazienti, i valori mediani della percentuale predetta della FVC al basale sono stati del 73,9% nel gruppo pirfenidone e del 72,0% nel gruppo placebo (intervallo: rispettivamente 50-123% e 48-138%), mentre la percentuale mediana relativa alla capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) predetta al basale è stata pari al 45,1% nel gruppo pirfenidone e al 45,6% nel gruppo placebo (intervallo: rispettivamente 25-81% e 21-94%). Nello studio PIPF-004, il 2,4% dei pazienti nel gruppo pirfenidone e il 2,1% nel gruppo placebo presentavano una percentuale di FVC predetta inferiore al 50% e/o una percentuale di DLCO predetta inferiore al 35% al basale. Nello studio PIPF-006, l'1,0% dei pazienti nel gruppo pirfenidone e l'1,4% nel gruppo placebo presentavano una percentuale di FVC predetta inferiore al 50% e/o una percentuale di DLCO predetta inferiore al 35% al basale.

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 pirfenidone (N = 174) a confronto con pazienti che ricevevano il placebo (N = 174; p = 0,001, rank ANCOVA). Il trattamento con pirfenidone 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 pirfenidone a confronto con il 35% nei pazienti che ricevevano placebo (Tabella 2).

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

	<b>Pirfenidone 2 403 mg/giorno (N = 174)</b>	<b>Placebo (N = 174)</b>
Declino $\geq 10\%$ o morte o trapianto polmonare	35 (20%)	60 (34%)
Declino inferiore a $110\%$	97 (56%)	90 (52%)
Nessun declino (variazione di FVC $> 0\%$ )	42 (24%)	24 (14%)

Anche se non vi era differenza tra pazienti che ricevevano pirfenidone 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 pirfenidone mostrava un declino di  $\geq 50$  m della distanza percorsa nel test 6MWT, a confronto con il 47% nei pazienti che ricevevano placebo.

Nello studio PIPF-006, il trattamento con pirfenidone (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 pirfenidone 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 pirfenidone e del 27% nei pazienti che ricevevano placebo (Tabella 3).

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

	<b>Pirfenidone 2 403 mg/giorno (N = 171)</b>	<b>Placebo (N = 173)</b>
Declino $\geq 10\%$ o morte o trapianto polmonare	39 (23%)	46 (27%)
Declino inferiore a 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 pirfenidone mostrava un declino di  $\geq 50$  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 pirfenidone 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 pirfenidone 2 403 mg/giorno rispetto al placebo. Il trattamento è stato somministrato tre volte al giorno per 52 settimane. L’endpoint primario era la variazione della FVC percentuale (%) predetta dal basale alla settimana 52. Su un totale di 555 pazienti, al basale la FVC% predetta mediana e la percentuale di capacità di diffusione del monossido di carbonio (DL<sub>CO</sub>%) predetta mediana erano rispettivamente 68% (intervallo: 48–91%) e 42% (intervallo: 27–170%). Al basale, il 2% dei pazienti evidenziava una FVC% predetta inferiore a 50%, e il 21% aveva una DL<sub>CO</sub>% predetta inferiore a 35%.

Nello studio PIPF-016, il declino della FVC percentuale predetta dal valore basale alla settimana 52 di trattamento era significativamente ridotto nei pazienti trattati con pirfenidone (N = 278) rispetto ai pazienti che ricevevano placebo (N = 277;  $p < 0,000001$ , rank ANCOVA). Il trattamento con pirfenidone, 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 pirfenidone, rispetto al 32% dei pazienti che ricevevano placebo (Tabella 4).

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

	<b>Pirfenidone 2 403 mg/giorno (N = 278)</b>	<b>Placebo (N = 277)</b>
Declino $\geq 10\%$ o morte	46 (17%)	88 (32%)
Declino inferiore a 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 pirfenidone a confronto con i pazienti che ricevevano placebo nello studio PIPF-016 ( $p = 0,036$ , rank ANCOVA); il 26% dei pazienti in trattamento con pirfenidone mostravano un declino di  $\geq 50$  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 2 403 mg/giorno di pirfenidone (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 1 800 mg/giorno di pirfenidone (paragonabile a una dose di 2 403 mg/giorno nelle popolazioni statunitensi ed europee degli studi PIPF-004/006 sulla base della normalizzazione del peso) con placebo (N = 110, N = 109, rispettivamente). Il trattamento con pirfenidone riduceva significativamente il declino medio della capacità vitale (VC) alla settimana 52 (l'endpoint primario) a confronto con placebo (-0,09 ± 0,02 L contro il -0,16 ± 0,02 L, rispettivamente,  $p = 0,042$ ).

#### Pazienti con IPF e compromissione della funzionalità polmonare avanzata

Nelle analisi post-hoc dei dati aggregati provenienti dagli studi PIPF-004, PIPF-006 e PIPF-016, nella popolazione con IPF avanzata (n = 170), FVC < 50% al basale e/o DL<sub>CO</sub> < 35% al basale, il declino annuale della FVC nei pazienti in trattamento con pirfenidone (n = 90) rispetto a quelli che ricevevano il placebo (n = 80) è risultato rispettivamente di -150,9 mL e -277,6 mL.

Nello studio MA29957, uno studio clinico di supporto di fase IIb, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 52 settimane, condotto su pazienti con IPF e compromissione della funzionalità polmonare avanzata (DL<sub>CO</sub> < 40% di quella prevista) con rischio elevato di ipertensione polmonare di grado 3, 89 pazienti trattati con pirfenidone in monoterapia hanno registrato un declino della FVC simile a quello dei pazienti trattati con pirfenidone nell'analisi post-hoc dei dati aggregati degli studi di fase 3 PIPF-004, PIPF-006 e PIPF-016.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente pirfenidone 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 pirfenidone 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 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  $C_{max}$  (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  $C_{max}$  di pirfenidone, riducendo poco meno la  $C_{max}$  con pirfenidone in compresse (40%) rispetto a pirfenidone in 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 pirfenidone 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 sieroalbumina. Il legame medio complessivo andava dal 50% al 58% alle concentrazioni osservate negli studi clinici (da 1 a 100  $\mu$ 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 di pirfenidone ai tessuti è modesta.

## Biotrasformazione

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. 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 compromissione 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

### Compromissione epatica

La farmacocinetica di pirfenidone e del metabolita 5-carbossi-pirfenidone sono state confrontate in soggetti con compromissione 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 compromissione epatica moderata. Pirfenidone deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione 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). Il pirfenidone è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa e con malattia epatica allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

### Compromissione renale

Non sono state osservate differenze significative dal punto di vista clinico nella farmacocinetica di pirfenidone in soggetti con compromissione renale da lieve a severa a confronto con soggetti con funzionalità renale normale. Il metabolita precursore viene metabolizzato in modo predominante producendo 5-carbossi-pirfenidone. La media (Deviazione Standard [SD]) dell'AUC<sub>0-∞</sub> (area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo zero all'infinito) del 5-carbossi-pirfenidone era significativamente più elevata nei pazienti con compromissione renale moderata ( $p = 0,009$ ) e severa ( $p < 0,0001$ ) rispetto al gruppo con funzionalità renale normale; rispettivamente 100 (26,3) mg•h/L e 168 (67,4) mg•h/L rispetto a 28,7 (4,99) mg•h/L.

Gruppo con compromissione renale	Statistica	AUC <sub>0-∞</sub> (mg•hr/L)	
		Pirfenidone	5-carbossi-pirfenidone
Normale n = 6	Media (SD) Mediana (25–75)	42,6 (17,9) 42,0 (33,1–55,6)	28,7 (4,99) 30,8 (24,1–32,1)
Lieve n = 6	Media (SD) Mediana (25–75)	59,1 (21,5) 51,6 (43,7–80,3)	49,3 <sup>a</sup> (14,6) 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 <sup>b</sup> (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 <sup>c</sup> (67,4) 150 (123–248)

AUC<sub>0-∞</sub> = area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo zero all'infinito.

<sup>a</sup> p-value rispetto al gruppo con funzionalità renale normale = 1,00 (confronto in coppia con Bonferroni)

<sup>b</sup> p-value rispetto al gruppo con funzionalità renale normale = 0,009 (confronto in coppia con Bonferroni)

<sup>c</sup> p-value rispetto al gruppo con funzionalità renale normale < 0,0001 (confronto in coppia con Bonferroni)

L'esposizione al 5-carbossi-pirfenidone aumenta di 3,5 volte o più nei pazienti con compromissione renale moderata. Non può essere esclusa l'attività farmacodinamica clinicamente rilevante del metabolita nei pazienti con compromissione renale moderata. In pazienti con compromissione renale lieve che ricevono pirfenidone non è necessario alcun aggiustamento della dose. Pirfenidone deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale moderata. L'uso di pirfenidone è controindicato in pazienti con compromissione renale severa (CrCl < 30 mL/min) o nefropatia allo stadio terminale che richiede la dialisi (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Analisi di farmacocinetica di popolazione ricavate da 4 studi condotti su soggetti sani o soggetti con compromissione 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 farmacologia di sicurezza, 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 pirfenidone. 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 ( $\geq$  450 mg/kg/giorno), i ratti mostravano un prolungamento del ciclo estrale e un'elevata incidenza di cicli irregolari. A dosi elevate ( $\geq$  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 (E460)  
Sodio croscarmellosio (E468)  
Povidone (E1201)  
Silice colloidale anidra (E551)  
Magnesio stearato (E572)

#### Rivestimento delle compresse

Polivinile alcool (E1203)  
Titanio biossido (E171)  
Macrogol (E1521)  
Talco (E553b)

#### Compressa rivestita con film da 267 mg

Ferro ossido giallo (E172)

#### Compressa rivestita con film da 534 mg

Ferro ossido giallo (E172)  
Ferro ossido rosso (E172)

#### Compressa rivestita con film da 801 mg

Ferro ossido nero (E172)  
Ferro ossido rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister trasparente in PVC/PCTFE - alluminio

### Compresse rivestite con film da 267 mg

Blister contenenti 63, 90 o 252 compresse rivestite con film.

Blister calendario contenenti 63 o 252 compresse rivestite con film.

Blister (dose unitaria) contenenti 63 x 1, o 252 x 1 compresse rivestite con film.

### Compresse rivestite con film da 534 mg

Blister contenenti 21 o 84 compresse rivestite con film.

Blister (dose unitaria) contenenti 21 x 1 compresse rivestite con film.

### Compresse rivestite con film da 801 mg

Blister contenenti 84, 90 o 252 compresse rivestite con film.

Blister calendario contenenti 84 compresse rivestite con film.

Blister (dose unitaria) contenenti 84 x 1 compresse rivestite con film.

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**

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLINO  
Irlanda

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

EU/1/22/1707/001  
EU/1/22/1707/002  
EU/1/22/1707/003  
EU/1/22/1707/004  
EU/1/22/1707/005  
EU/1/22/1707/006  
EU/1/22/1707/007  
EU/1/22/1707/008  
EU/1/22/1707/009  
EU/1/22/1707/010  
EU/1/22/1707/011  
EU/1/22/1707/012  
EU/1/22/1707/013  
EU/1/22/1707/014  
EU/1/22/1707/015

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

Data della prima autorizzazione: 10 gennaio 2023

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Laboratorios Liconsa, S.A.  
Avda. Miralcampo, Nº 7,  
Polígono Industrial Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares  
Guadalajara  
Spagna

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che al momento del lancio tutti i medici che si ritiene possano prescrivere Pirfenidone Viatris abbiano a disposizione un pacchetto informativo contenente quanto segue:

- il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- informazioni per il medico (checklist per la sicurezza)
- informazioni per il paziente (foglio illustrativo)

La checklist per la sicurezza relativa a Pirfenidone Viatris deve contenere i seguenti elementi chiave relativi alla funzionalità epatica, danno epatico da farmaci e alla fotosensibilità:

*Funzionalità epatica, danno epatico da farmaci*

- Pirfenidone Viatris è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa o affetti da malattia epatica allo stadio terminale.
- Durante il trattamento con Pirfenidone Viatris possono verificarsi aumenti delle transaminasi sieriche.
- È necessario monitorare la funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento con Pirfenidone Viatris e in seguito a intervalli regolari.
- È necessario monitorare attentamente eventuali pazienti che sviluppano un aumento degli enzimi epatici, con aggiustamenti della dose o interrompendo il trattamento.
- Pronta valutazione clinica e esami della funzionalità epatica per pazienti che sviluppano segni e sintomi di danno epatico.

*Fotosensibilità*

- I pazienti devono essere informati del fatto che Pirfenidone Viatris può causare reazioni di fotosensibilità e che è necessario adottare misure precauzionali.
- Si raccomanda ai pazienti di evitare o ridurre l'esposizione alla luce del sole diretta (comprese le lampade abbronzanti).
- Si raccomanda ai pazienti di usare quotidianamente una protezione solare totale, di indossare indumenti che proteggano dal sole e di evitare l'assunzione di altri medicinali che provocano fotosensibilità.

Le informazioni per il medico devono incoraggiare chi prescrive il farmaco a segnalare le reazioni avverse al farmaco gravi e clinicamente significative comprendenti:

- reazioni di fotosensibilità ed eruzioni cutanee
- Prove di funzionalità epatica anormale
- danno epatico da farmaci
- qualsiasi altra reazione avversa sulla base del giudizio del medico prescrittore

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pirfenidone Viatris 267 mg compresse rivestite con film  
pirfenidone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 267 mg di pirfenidone.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

Blister: 63 compresse rivestite con film

Blister: 90 compresse rivestite con film

Blister: 252 compresse rivestite con film

Blister calendario: 63 compresse rivestite con film

Blister calendario: 252 compresse rivestite con film

Blister divisibile per dose unitaria: 63 x 1 compresse rivestite con film

Blister divisibile per dose unitaria: 252 x 1 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLINO  
Irlanda

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

EU/1/22/1707/001 63 compresse  
EU/1/22/1707/002 90 compresse  
EU/1/22/1707/003 252 compresse  
EU/1/22/1707/004 63 compresse  
EU/1/22/1707/005 252 compresse  
EU/1/22/1707/006 63 x 1 compresse  
EU/1/22/1707/007 252 x 1 compresse

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Pirfenidone Viatris 267 mg compresse rivestite con film

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER****BLISTER, BLISTER CALENDARIO, BLISTER A DOSE UNITARIA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pirfenidone Viatris 267 mg compresse rivestite con film  
pirfenidone

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Viatris Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

Uso orale

*[Solo per le confezioni calendario]*



LUN. MAR. MER. GIO. VEN. SAB. DOM.

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pirfenidone Viatris 534 mg compresse rivestite con film  
pirfenidone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 534 mg di pirfenidone.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

Blister: 21 compresse rivestite con film  
Blister: 84 compresse rivestite con film

Blister divisibile per dose unitaria: 21 x 1 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLINO  
Irlanda

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

EU/1/22/1707/008 21 compresse  
EU/1/22/1707/009 84 compresse  
EU/1/22/1707/010 21 x 1 compresse

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Pirfenidone Viatris 534 mg compresse rivestite con film

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER**

**BLISTER, BLISTER A DOSE UNITARIA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pirfenidone Viatris 534 mg compresse rivestite con film  
pirfenidone

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**

Viatris Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

Uso orale

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pirfenidone Viatris 801 mg compresse rivestite con film  
pirfenidone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 801 mg di pirfenidone.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

Blister: 84 compresse rivestite con film

Blister: 90 compresse rivestite con film

Blister: 252 compresse rivestite con film

Blister calendario: 84 compresse rivestite con film

Blister divisibile per dose unitaria: 84 x 1 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLINO  
Irlanda

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

EU/1/22/1707/011 84 compresse  
EU/1/22/1707/012 90 compresse  
EU/1/22/1707/013 252 compresse  
EU/1/22/1707/014 84 compresse  
EU/1/22/1707/015 84 x 1 compresse

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Pirfenidone Viatris 801 mg compresse rivestite con film

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER**

**BLISTER, BLISTER CALENDARIO, BLISTER A DOSE UNITARIA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pirfenidone Viatris 801 mg compresse rivestite con film  
pirfenidone

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**

Viatris Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

Uso orale

*[Solo per le confezioni calendario]*



LUN. MAR. MER. GIO. VEN. SAB. DOM.

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

**Pirfenidone Viatris 267 mg compresse rivestite con film**  
**Pirfenidone Viatris 534 mg compresse rivestite con film**  
**Pirfenidone Viatris 801 mg compresse rivestite con film**  
pirfenidone

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.

- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Pirfenidone Viatris e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Pirfenidone Viatris
3. Come prendere Pirfenidone Viatris
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Pirfenidone Viatris
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Pirfenidone Viatris e a cosa serve

Pirfenidone Viatris contiene il principio attivo pirfenidone ed è usato per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica (Idiopathic Pulmonary Fibrosis - IPF) in pazienti adulti.

La IPF è una malattia in cui i tessuti dei polmoni si gonfiano e si danneggiano nel corso del tempo, rendendo difficile respirare profondamente. Questo rende difficoltoso il corretto funzionamento dei polmoni. Pirfenidone Viatris aiuta a ridurre i danni e il rigonfiamento dei polmoni, e aiuta a respirare meglio.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Pirfenidone Viatris

##### Non prenda Pirfenidone Viatris

- se è allergico a pirfenidone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha avuto precedentemente esperienza di angioedema con pirfenidone, compresi sintomi quali gonfiore del volto, delle labbra e/o alla lingua che possono essere associati a difficoltà nel respirare o respiro sibilante
- se sta assumendo un medicinale chiamato fluvoxamina (usato per curare la depressione e il disturbo ossessivo compulsivo [DOC])
- se è affetto da una malattia del fegato grave o allo stadio terminale
- se è affetto da una malattia renale grave o allo stadio terminale che richiede la dialisi.

In presenza di una delle condizioni di cui sopra, non prenda Pirfenidone Viatris. In caso di dubbi si rivolga al medico o al farmacista.

## **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Pirfenidone Viatris

- è possibile che durante l'assunzione di Pirfenidone Viatris sia più sensibile alla luce solare (reazione di fotosensibilità).
- Eviti di prendere il sole (comprese lampade solari) durante l'assunzione di Pirfenidone Viatris. Applichì quotidianamente crema solare e si copra le braccia, le gambe e la testa per ridurre l'esposizione alla luce solare (vedere paragrafo 4: Possibili effetti indesiderati).
- non prenda altri medicinali, come antibiotici a base di tetracicline (come doxiciclina), che possono renderla maggiormente sensibile alla luce solare.
- in caso di problemi renali, lo comunichi al medico.
- in caso di problemi al fegato da lievi a moderati, lo comunichi al medico.
- smetta di fumare prima e durante il trattamento con Pirfenidone Viatris. Il fumo di sigaretta può ridurre l'effetto di Pirfenidone Viatris.
- Pirfenidone Viatris può causare capogiri e stanchezza. Faccia attenzione se deve svolgere attività che richiedono lucidità mentale e coordinazione.
- Pirfenidone Viatris può causare perdita di peso. Il medico controllerà il suo peso durante l'assunzione di questo medicinale.
- casi di sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemicì sono stati segnalati in associazione al trattamento con Pirfenidone Viatris. Se nota uno qualsiasi dei sintomi relativi a queste reazioni cutanee gravi, descritte nel paragrafo 4, interrompa il trattamento con Pirfenidone Viatris e si rivolga immediatamente ad un medico.

Pirfenidone Viatris può causare gravi problemi al fegato che in alcuni casi si sono rivelati fatali. Dovrà sottoporsi a un prelievo del sangue prima di iniziare a prendere Pirfenidone Viatris, mensilmente per i primi 6 mesi e in seguito ogni 3 mesi nel periodo di assunzione di questo medicinale per controllare il corretto funzionamento del fegato. Durante il periodo di assunzione di Pirfenidone Viatris è importante che si sottoponga a questi prelievi regolari.

## **Bambini e adolescenti**

Non somministrare Pirfenidone Viatris a bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni.

## **Altri medicinali e Pirfenidone Viatris**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Ciò è particolarmente importante se sta prendendo i seguenti medicinali, dato che possono modificare l'effetto di Pirfenidone Viatris.

Medicinali che possono aumentare gli effetti indesiderati di Pirfenidone Viatris:

- enoxacina (un tipo di antibiotico)
- ciprofloxacina (un tipo di antibiotico)
- amiodarone (usato per curare alcuni tipi di patologie del cuore)
- propafenone (usato per curare alcuni tipi di patologie del cuore)
- fluvoxamina (usato per curare la depressione e il disturbo ossessivo compulsivo [DOC])

Medicinali che possono ridurre l'efficacia di Pirfenidone Viatris:

- omeprazolo (usato per curare condizioni come indigestione, malattia da reflusso gastroesofageo)
- rifampicina (un tipo di antibiotico).

## **Pirfenidone Viatris con cibo e bevande**

Non beva succo di pompelmo durante l'assunzione di questo medicinale. Il pompelmo può compromettere la corretta azione di Pirfenidone Viatris.

### **Gravidanza e allattamento**

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Pirfenidone Viatris se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza poiché i potenziali rischi per il feto non sono noti.

Se sta allattando o ha intenzione di allattare con latte materno, consulti il medico o il farmacista prima di prendere Pirfenidone Viatris. Poiché non è noto se Pirfenidone Viatris passa nel latte materno, il medico esaminerà i rischi e i benefici dell'assunzione di questo medicinale durante l'allattamento se ha deciso di allattare con latte materno.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non guida e non utilizzi macchinari in caso di capogiri o stanchezza dopo l'assunzione di Pirfenidone Viatris.

### **Pirfenidone Viatris contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **3. Come prendere Pirfenidone Viatris**

Il trattamento con Pirfenidone Viatris deve essere iniziato e supervisionato da un medico specialista esperto nella diagnosi e nel trattamento della IPF.

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il medicinale le verrà somministrato solitamente in dosi crescenti come segue:

- per i primi 7 giorni prenda una dose di 267 mg (1 compressa gialla) 3 volte al giorno con il cibo (per un totale di 801 mg/giorno)
- dal giorno 8 al giorno 14, prenda una dose di 534 mg (2 compresse gialle o 1 compressa arancione) 3 volte al giorno con il cibo (per un totale di 1 602 mg/giorno)
- dal giorno 15 in avanti (mantenimento), prenda una dose di 801 mg (3 compresse gialle o 1 compressa marrone) 3 volte al giorno con il cibo (per un totale di 2 403 mg/giorno).

La dose giornaliera di mantenimento di Pirfenidone Viatris raccomandata è 801 mg (3 compresse gialle o 1 compressa marrone) tre volte al giorno con il cibo, per un totale di 2 403 mg/giorno.

Ingoi l'intera compressa con acqua durante o dopo i pasti per ridurre il rischio di effetti indesiderati come nausea e capogiri. Se i sintomi persistono, consulti il medico.

### Riduzione della dose a causa di effetti indesiderati

Il medico può ridurre la dose se lei manifesta effetti indesiderati come problemi di stomaco, reazioni della pelle alla luce del sole o a lampade solari, o variazioni significative degli enzimi del fegato.

### **Se prende più Pirfenidone Viatris di quanto deve**

Se ha preso più compresse di quanto deve contatti immediatamente il medico, il farmacista o il pronto soccorso più vicino, e porti con sé il medicinale.

### **Se dimentica di prendere Pirfenidone Viatris**

Se dimentica di prendere una dose, lo faccia non appena se ne ricorda. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. È necessario che trascorrono almeno tre ore tra una dose e l'altra. Non prenda in un giorno più compresse di quelle prescritte secondo dose giornaliera.

### **Se interrompe il trattamento con Pirfenidone Viatris**

In alcuni casi specifici, il medico potrebbe indicarle di interrompere l'assunzione di Pirfenidone Viatris. Se per qualsiasi motivo deve interrompere il trattamento con Pirfenidone Viatris per un

periodo superiore a 14 giorni consecutivi, il medico ricomincerà il trattamento con una dose di 267 mg 3 volte al giorno, incrementando gradualmente questa dose fino a 801 mg 3 volte al giorno. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa l'assunzione di Pirfenidone Viatris e si rivolga immediatamente al medico se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi o segni:

- Gonfiore della faccia, delle labbra e/o della lingua, prurito, orticaria, difficoltà respiratoria o affanno, oppure sensazione di svenimento, che sono sintomi di angioedema, una grave reazione allergica o anafilassi.
- Ingiallimento della parte interna degli occhi o della pelle o urine scure, potenzialmente accompagnati da prurito della pelle, dolore nella parte superiore destra della zona dello stomaco (addome), perdita di appetito, maggiore propensione al sanguinamento o alla formazione di lividi, o sensazione di stanchezza. Questi possono essere segni di alterazione della funzionalità epatica e potrebbero indicare un danno epatico, che rappresenta un effetto indesiderato non comune di Pirfenidone Viatris.
- Macchie rossastre appiattite o circolari sul tronco, spesso con vesciche centrali, desquamazione della pelle, ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi. Queste eruzioni cutanee gravi possono essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali (sindrome di Stevens-Johnson o di necrolisi epidermica tossica).
- Eruzione cutanea estesa, temperatura corporea elevata e linfonodi ingrossati (syndrome da reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici o sindrome da ipersensibilità a farmaco).

#### Altri effetti indesiderati possono comprendere

Parli con il medico se nota un qualsiasi effetto indesiderato

**Molto comuni** (possono colpire più di 1 paziente su 10):

- infezioni della gola o delle vie aeree che arrivano ai polmoni e/o sinusite
- sensazione di malessere (nausea)
- problemi di stomaco come reflusso acido, vomito, e stitichezza
- stanchezza
- diarrea
- indigestione o disturbi di stomaco
- perdita di peso
- appetito ridotto
- difficoltà a dormire
- mal di testa
- capogiri
- respiro corto
- tosse
- artralgia/dolori alle articolazioni.

**Comuni** (possono colpire fino ad 1 paziente su 10):

- infezioni della vescica
- sonnolenza
- alterazioni del gusto
- vampane di calore
- problemi di stomaco come, sensazione di gonfiore, dolore e disturbo addominale, bruciore di stomaco, ed emissione di gas
- gli esami del sangue possono presentare aumentati livelli degli enzimi epatici
- reazioni cutanee dopo esposizione al sole o utilizzo di lampade solari

- problemi alla pelle come prurito, rossore, pelle secca, eruzione cutanea
- dolore muscolare
- sensazione di debolezza o mancanza di energie
- dolore al petto
- ustione solare.

**Non comuni** (possono colpire fino ad 1 paziente su 100):

- bassi livelli di sodio nel sangue, che possono causare mal di testa, capogiri, stato confusionale, debolezza, crampi muscolari o nausea e vomito
- gli esami del sangue possono mostrare una riduzione dei globuli bianchi.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#)**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **5. Come conservare Pirfenidone Viatris**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sul blister dopo Scad./EXP La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

#### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

##### **Cosa contiene Pirfenidone Viatris**

Il principio attivo è pirfenidone. Ciascuna compressa rivestita con film contiene 267 mg, 534 mg o 801 mg di pirfenidone.

Gli altri componenti sono:

##### Contenuto delle compresse

Cellulosa microcristallina (E460)

Sodio croscarmellosio (E468) (vedere paragrafo 2 “Pirfenidone Viatris contiene sodio”)

Povidone (E1201)

Silice colloidale anidra (E551)

Magnesio stearato (E572)

##### Rivestimento delle compresse

Polivinile alcool (E1203)

Titanio biossido (E171)

Macrogol (E1521)

Talco (E553b)

##### Compressa rivestita con film da 267 mg

Ferro ossido giallo (E172)

Compressa rivestita con film da 534 mg

Ferro ossido giallo (E172)

Ferro ossido rosso (E172)

Compressa rivestita con film da 801 mg

Ferro ossido nero (E172)

Ferro ossido rosso (E172)

**Descrizione dell'aspetto di Pirfenidone Viatris e contenuto della confezione**

Compressa rivestita con film da 267 mg

Le compresse rivestite con film di Pirfenidone Viatris da 267 mg sono di colore giallo, ovali, biconvesse.

Pirfenidone Viatris è disponibile in blister contenenti 63, 90 o 252 compresse rivestite con film, blister calendario contenenti 63 o 252 compresse rivestite con film o blister perforati a dose unitaria contenenti 63 x 1 o 252 x 1 compresse rivestite con film.

Gli strip blister delle compresse da 267 mg, contenuti nelle confezioni calendario, sono contrassegnati con i simboli seguenti e i nomi dei giorni abbreviati, come promemoria per l'assunzione di una dose tre volte al giorno.



LUN. MAR. MER. GIO. VEN. SAB. DOM.

Compressa rivestita con film da 534 mg

Le compresse rivestite con film di Pirfenidone Viatris da 534 mg sono di colore arancione, ovali, biconvesse.

Pirfenidone Viatris è disponibile in blister contenenti 21 o 84 compresse rivestite con film o blister perforati a dose unitaria contenenti 21 x 1 compresse rivestite con film.

Compressa rivestita con film da 801 mg

Le compresse rivestite con film di Pirfenidone Viatris da 801 mg sono di colore marrone, ovali, biconvesse.

Pirfenidone Viatris è disponibile in blister contenenti 84, 90 o 252 compresse rivestite con film, blister calendario contenenti 84 compresse rivestite con film o blister perforati a dose unitaria contenenti o 84 x 1 compresse rivestite con film.

Gli strip blister delle compresse da 801 mg, contenuti nelle confezioni calendario, sono contrassegnati con i simboli seguenti e i nomi dei giorni abbreviati, come promemoria per l'assunzione di una dose tre volte al giorno.



LUN. MAR. MER. GIO. VEN. SAB. DOM.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublino  
Irlanda

## **Produttore**

Laboratorios Liconsa S.A.  
Avda. Miralcampo, 7  
Polígono Industrial Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares  
Guadalajara  
Spagna

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

### **België/Belgique/Belgien**

Viatris  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

### **Lietuva**

Viatris UAB  
Tel: +370 5 205 1288

### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

### **Luxembourg/Luxemburg**

Viatris  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

### **Česká republika**

Viatris CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

### **Magyarország**

Viatris Healthcare Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

### **Danmark**

Viatris ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

### **Deutschland**

Viatris Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

### **Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

### **Eesti**

Viatris OÜ  
Tel: + 372 6363 052

### **Norge**

Viatris AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

### **Ελλάδα**

Viatris Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

### **Österreich**

Viatris Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

### **España**

Viatris Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: + 34 900 102 712

### **Polska**

Viatris Healthcare Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**France**  
Viatris Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**  
Viatris Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**  
Viatris Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**  
Viatris Italia S.r.l.  
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Κόπρος**  
CPO Pharmaceuticals Limited  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**  
Viatris SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Portugal**  
Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**România**  
BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**  
Viatris d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**  
Viatris Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**  
Viatris Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**  
Viatris AB  
Tel: +46 (0)8 630 19 00

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato.**

#### **Altre fonti d'informazioni**

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