



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-47914833-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2018-47914833-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.E.I., solicita autorización para importar la nueva forma farmacéutica y concentración de COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - PIRFENIDONA 801 mg, para la especialidad medicinal denominada ESBRIET, inscripto bajo el Certificado N° 57.933.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4°, 14° y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nros.: 5904/96.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 4° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.E.I., a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva forma farmacéutica y concentración de COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - PIRFENIDONA 801 mg; siendo la fórmula cualicuantitativa: PIRFENIDONA 801 mg, excipientes: Celulosa microcristalina 59,1 mg, Silice coloidal sustancia anhidra (dióxido de silicio coloidal) 24,0 mg, Povidona K30 44,1 mg, Croscarmelosa sódica 18,0 mg, Estearato de magnesio 4,8 mg, Alcohol povinilo 14,4 mg, Dióxido de Titanio (E171) 7,560 mg, Macrogol 3350 (Polietilenglicol 3350) 7,272 mg, Talco 5,328 mg, Óxido de hierro rojo (E172) 0,720 mg, Óxido de hierro negro (E172) 0,720 mg, siendo su país de procedencia: ITALIA; País de origen: ITALIA; siendo el establecimiento elaborador: Delpharm Milano S.R.L., Via Carnevale, 1 20090 Segrate (MI) Italia; establecimiento acondicionador: Delpharm Milano S.R.L., Via Carnevale, 1 20090 Segrate (MI) Italia; establecimiento de control de calidad: PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.E.I., sito en Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre, Provincia de Buenos Aires.

ARTICULO 2º.- Dispónese que la importación, distribución y comercialización de la nueva forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - PIRFENIDONA 801 mg, en las presentaciones de contenido por unidad de venta: 1 frasco con 90 comprimidos recubiertos y siendo su envase primario: Frasco de 200 ml de Hope color blanco y cierre de seguridad.

ARTICULO 3º.- Autorízase que la condición de expendio de la nueva forma farmacéutica y concentración autorizada por el Artículo 1º será de Venta Bajo Receta Archivada, que el período de vida útil es de: 36 meses a partir de la fecha de elaboración, siendo la forma de conservación: a temperatura inferior a 30° C.

ARTICULO 4º.- Acéptanse los proyectos de prospectos obrante en el documento IF-2020-24470281-APN-DERM#ANMAT; rótulos obrantes en los documentos IF-2020-24470020-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-24470131-APN-DERM#ANMAT; información para el paciente obrante en el documento IF-2020-24572331-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 5º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 57.933 indicando las autorizaciones de los Artículos 1º a 4º inclusive, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 6º.- Inscríbese la nueva forma farmacéutica y concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 7º- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-47914833-APN-DGA#ANMAT

mb

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.04.20 17:29:51 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRÓNICA - GDE  
Date: 2020.04.20 17:29:53 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL**  
*(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)*

**Esbriet®**  
**Pirfenidona**  
**Roche**

**Comprimidos recubiertos**

Industria italiana  
Expendio bajo receta

**Composición**

Cada comprimido recubierto contiene 801 mg de pirfenidona, en un excipiente compuesto por:

Núcleo de los comprimidos:

Celulosa microcristalina 59,1 mg, sílice coloidal sustancia anhidra (dióxido de silicio coloidal) 24,0 mg, povidona K30: 44,1 mg, croscarmelosa sódica 18,0 mg y estearato de magnesio 4,8 mg.

Mezcla de recubrimiento\*:

Alcohol polivinilo 14,4 mg, dióxido de titanio (E171) 7,560 mg, Macrogol 3350 (polietilenglicol 3350) 7,272 mg, talco 5,328 mg, óxido de hierro rojo (E172) 0,720 mg y óxido de hierro negro (E172) 0,720 mg.

*\* Puede utilizarse una mezcla de recubrimiento comercial equivalente (por ejemplo, Opadry II púrpura).*

**Acción terapéutica**

Agente inmunosupresor.

**Indicaciones**

Esbriet está indicado en adultos para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada.

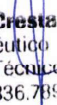
**Características farmacológicas – Propiedades**


Código ATC: L04AX05.

Grupo farmacoterapéutico: Agente inmunosupresor, otros inmunosupresores.

Revisión Abril 2018: ORIGINAL.

1

  
**Luis A. Cresta**  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I. 13.336.739

  
**Andrea R. Margaride**  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
D.N.I. 18.139.067

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Página 12 de 126

### **Propiedades farmacodinámicas**

#### *Mecanismo de acción*

El mecanismo de acción de pirfenidona no ha sido totalmente establecido. Sin embargo, los datos disponibles indican que ésta tiene propiedades tanto antifibróticas como antiinflamatorias en una variedad de sistemas *in vitro* y en modelos animales de fibrosis pulmonar (fibrosis inducida por bleomicina y trasplante).

La FPI es una enfermedad pulmonar fibrótica e inflamatoria crónica que se ve afectada por la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias, entre ellas el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), habiéndose demostrado que pirfenidona reduce la acumulación de células inflamatorias en respuesta a diversos estímulos.

Pirfenidona atenúa la proliferación de fibroblastos, la producción de citocinas y proteínas relacionadas con la fibrosis y el aumento de la biosíntesis y la acumulación de matriz extracelular en respuesta a citocinas que son factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).

#### *Eficacia clínica*


La eficacia clínica de Esbriet se ha estudiado en cuatro estudios de fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo, en pacientes con FPI. Tres de los estudios de fase III (PIPF-004, PIPF-006 y PIPF-016) fueron multinacionales, y uno (SP3) se realizó en Japón.


Los estudios PIPF-004 y PIPF-006 compararon el tratamiento con 2.403 mg/día de Esbriet frente a placebo. Ambos fueron casi idénticos en su diseño, con algunas excepciones como un grupo de dosis intermedia (1.197 mg/día) en PIPF-004. En los dos estudios se administró el tratamiento tres veces por día durante un mínimo de 72 semanas y el criterio de valoración principal fue la variación en el porcentaje de la capacidad vital forzada (CVF) esperada entre el momento basal y la semana 72.

En el estudio PIPF-004, el porcentaje de la CVF esperada se redujo significativamente menos entre el momento basal y la semana 72 de tratamiento en los pacientes que recibieron Esbriet (N = 174) que en los tratados con placebo (N = 174; p = 0,001; ANCOVA por rangos). En los primeros, el tratamiento con Esbriet redujo también significativamente menos el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y las semanas 24 (p = 0,014), 36 (p < 0,001), 48 (p < 0,001) y 60 (p < 0,001). En la semana 72, el porcentaje de la CVF esperada  $\geq$  10% (umbral indicativo del riesgo de mortalidad en la FPI) disminuyó con respecto al momento basal en el 20% de los pacientes que recibieron Esbriet y en el 35% a los que se administró placebo (Tabla 1).

Revisión Abril 2018: ORIGINAL.

2

  
**Luis A. Cresta**  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I 13.336.780

  
**Andrea R. Margaride**  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
D.N.I 18.139.067

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Página 14 de 126

**Tabla 1. Evaluación por categorías de la variación en el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 72 de tratamiento en el estudio PIPF-004**

	<b>Pirfenidona 2.403 mg/día (N = 174)</b>	<b>Placebo (N = 174)</b>
Disminución $\geq$ 10%, muerte o trasplante pulmonar	35 (20%)	60 (34%)
Disminución menor del 10%	97 (56%)	90 (52%)
Ninguna disminución (variación en la CVF > 0%)	42 (24%)	24 (14%)

Aunque en el estudio PIPF-004 no se observó ninguna diferencia entre el grupo de Esbriet y el de placebo en cuanto a la variación en el resultado obtenido en la prueba de la distancia caminada en seis minutos (PM6M) entre el momento basal y la semana 72 según el análisis ANCOVA por rangos, en un análisis *ad hoc* la distancia PM6M se redujo  $\geq$  50 metros en el 37% de los pacientes que recibieron Esbriet, frente al 47% de los tratados con placebo.

En el estudio PIPF-006, el tratamiento con Esbriet (N = 171) no redujo menos el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 72 que el placebo (N = 173; p = 0,501). Sin embargo, el tratamiento con Esbriet sí disminuyó menos el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y las semanas 24 (p < 0,001), 36 (p < 0,011) y 48 (p = 0,005). En el 23% de los pacientes que recibieron Esbriet y el 27% de los tratados con placebo, la CVF se redujo  $\geq$  10% en la semana 72 (Tabla 2).

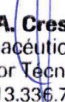
**Tabla 2. Evaluación por categorías de la variación en el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 72 de tratamiento en el estudio PIPF-006**


	<b>Pirfenidona 2.403 mg/día (N = 171)</b>	<b>Placebo (N = 173)</b>
Disminución $\geq$ 10%, muerte o trasplante pulmonar	39 (23%)	46 (27%)
Disminución menor del 10%	88 (52%)	89 (51%)
Ninguna disminución (variación en la CVF > 0%)	44 (26%)	38 (22%)

En el estudio PIPF-006, la distancia PM6M se redujo significativamente menos con Esbriet que con placebo entre el momento basal y la semana 72 (p < 0,001, ANCOVA por rangos). Además, en un análisis *ad hoc*, la distancia PM6M disminuyó  $\geq$  50 metros en el 33% de los pacientes que recibieron Esbriet y en el 47% de los tratados con placebo en el estudio PIPF-006.

Revisión Abril 2018: ORIGINAL.

3

  
**Luis A. Cresta**  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I 13.336.789

  
**Andrea R. Margaride**  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
D.N.I: 18.139.067

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT



IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

En un análisis combinado de la supervivencia en los estudios PIPF-004 y PIPF-006, la tasa de mortalidad en el grupo que recibió 2.403 mg/día de Esbriet fue del 7,8%, en comparación con el 9,8% en el grupo al que se administró placebo (HR 0,77 [IC 95%: 0,47 - 1,28]).

En el estudio PIPF-016 se comparó el tratamiento con 2.403 mg/día de Esbriet frente a placebo. El tratamiento se administró tres veces por día durante 52 semanas. La variable principal fue la variación entre la situación basal y la semana 52 en el porcentaje de la CVF esperada. En un total de 555 pacientes, la mediana del porcentaje basal de la CVF y la DL<sub>CO</sub> esperadas fue del 68% (intervalo: 48 - 91%) y el 42% (intervalo: 27 - 170%), respectivamente. El 2% de los pacientes presentó un porcentaje de la CVF esperada por debajo del 50%, mientras que el 21% registró un porcentaje de la DL<sub>CO</sub> esperada por debajo del 35% en condiciones basales.

En el estudio PIPF-016, el porcentaje de la CVF esperada se redujo menos entre la situación basal y la semana 52 de tratamiento en los pacientes que recibieron Esbriet (N = 278) comparado con los tratados con placebo (N = 277; p < 0,000001, ANCOVA por rangos). El tratamiento con Esbriet también disminuyó significativamente el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y las semanas 13 (p < 0,000001), 26 (p < 0,000001) y 39 (p = 0,000002). En la semana 52 se observó una reducción con respecto a la situación basal del porcentaje de la CVF esperada  $\geq$  10% o la muerte en el 17% de los pacientes que recibieron Esbriet, frente a un 32% a los que se administró placebo (Tabla 3).

**Tabla 3. Evaluación por categorías de la variación en el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 52 de tratamiento en el estudio PIPF-016**

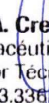
	<b>Pirfenidona 2.403 mg/día (N = 278)</b>	<b>Placebo (N = 277)</b>
Disminución $\geq$ 10% o muerte	46 (17%)	88 (32%)
Disminución menor del 10%	169 (61%)	162 (58%)
Ninguna disminución (variación en la CVF > 0%)	63 (23%)	27 (10%)


En el estudio PIPF-016, la distancia PM6M se redujo significativamente menos en los pacientes con Esbriet que en los tratados con placebo entre el momento basal y la semana 52 (p = 0,036, ANCOVA por rangos); la distancia PM6M disminuyó  $\geq$  50 metros en el 26% de los pacientes que recibieron Esbriet y en el 36% a los que se administró placebo.

En un análisis combinado especificado previamente de los estudios PIPF-004, PIPF-006 y PIPF-016 en el mes 12, la mortalidad por cualquier causa fue significativamente menor en el grupo que recibió 2.403 mg/día de Esbriet (3,5%, 22 de 623 pacientes) que en el grupo con el placebo (6,7%, 42 de 624 pacientes), que resulta en una reducción del 48% en el riesgo de mortalidad por cualquier causa durante los 12 primeros meses (HR 0,52 [IC 95%: 0,31 - 0,87]; p=0,0107, *log-rank test*).

Revisión Abril 2018: ORIGINAL.

4

  
**Luis A. Cresta**  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I. 13.336.786

  
**Andrea R. Margaride**  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
D.N.I. 18.139.067

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Página 18 de 126

En el estudio (SP3) realizado en pacientes japoneses se comparó el tratamiento con 1.800 mg/día de pirfenidona (comparable a 2.403 mg/día en las poblaciones de Estados Unidos y Europa de los estudios PIPF-004/006 sobre una base normalizada en peso) y placebo (N = 110, N = 109, respectivamente). El tratamiento con pirfenidona redujo significativamente menos la pérdida media de capacidad vital (CV) en la semana 52 (criterio de valoración principal) que el placebo ( $-0,09 \pm 0,02$  litros frente a  $-0,16 \pm 0,02$  litros respectivamente,  $p = 0,042$ ).

#### *Población pediátrica*

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con Esbriet en los diferentes grupos de la población pediátrica con FPI (véase *Posología y formas de administración, Poblaciones especiales, Población pediátrica*).

#### *Propiedades farmacocinéticas*

##### *Absorción*

La administración de las cápsulas duras de Esbriet con alimentos reduce considerablemente la  $C_{max}$  (en un 50%) y tiene un efecto menor en el ABC que cuando se administra en ayunas. Después de la administración oral de una dosis única de 801 mg en voluntarios adultos sanos de más edad (50 - 66 años) en condiciones posprandiales, la velocidad de absorción de pirfenidona disminuyó, mientras que el ABC fue aproximadamente igual al 80 - 85% del ABC en ayunas.

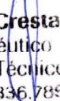
Se demostró bioequivalencia en estado de ayunas, comparando el comprimido recubierto de 801 mg con tres cápsulas duras de 267 mg. En condiciones posprandiales, el comprimido recubierto de 801 mg cumplió los criterios de bioequivalencia basados en las mediciones del ABC en comparación con las cápsulas duras, mientras que los intervalos de confianza del 90% para la  $C_{max}$  (108,26% - 125,60%) excedieron ligeramente el límite superior estándar de bioequivalencia (IC 90%: 80,00% - 125,00%). El efecto de los alimentos en el ABC oral de pirfenidona fue coherente entre las formulaciones de comprimidos recubiertos y las cápsulas duras. En comparación con el estado de ayuno, la administración con alimentos de cualquiera de las formulaciones redujo la  $C_{max}$  de pirfenidona, siendo esta reducción ligeramente inferior con el comprimido recubierto de Esbriet (en un 40%) que con las cápsulas duras de Esbriet (en un 50%).


La incidencia de eventos adversos (náuseas y mareos) fue menor en los sujetos en condiciones posprandiales que en el grupo en ayunas. Por consiguiente, se recomienda la administración de Esbriet con alimentos para minimizar la incidencia de náuseas y mareos.

La biodisponibilidad absoluta de pirfenidona no se ha determinado en seres humanos.

Revisión Abril 2018: ORIGINAL.

5

  
**Luis A. Cresta**  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I. 13.336.789

  
**Andrea R. Margaride**  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
D.N.I. 18.139.067

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Página 20 de 126

### *Distribución*

Pirfenidona se une a proteínas plasmáticas humanas, principalmente a la albúmina sérica. El porcentaje medio total de unión varió entre el 50% y el 58% en las concentraciones observadas en estudios clínicos (entre 1 y 100 µg/ml). El volumen de distribución medio aparente por vía oral en estado de equilibrio es de aproximadamente 70 litros, lo que indica que la distribución de pirfenidona en los tejidos es modesta.

### *Biotransformación*

Aproximadamente el 70 - 80% de pirfenidona es metabolizada principalmente mediante CYP1A2, y en menor proporción por otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1. Los datos in vitro indican cierta actividad farmacológicamente relevante del metabolito principal (5-carboxi-pirfenidona), en concentraciones muy por encima de las concentraciones plasmáticas máximas en pacientes con FPI. Esto podría ser clínicamente relevante en pacientes con insuficiencia renal moderada, en los que la exposición a 5-carboxi-pirfenidona está aumentada.

### *Eliminación*

El clearance de pirfenidona por vía oral parece ser modestamente saturable. En un estudio de dosis múltiples y determinación de dosis llevado a cabo en adultos sanos de más edad, se administraron dosis desde 267 mg hasta 1.335 mg tres veces por día y el clearance promedio disminuyó en casi el 25% por encima de una dosis de 801 mg tres veces por día. Después de la administración de una dosis única de pirfenidona en adultos sanos de más edad, el promedio aparente de la vida media de eliminación terminal fue de aproximadamente 2,4 horas. Alrededor del 80% de la dosis oral de pirfenidona se elimina en la orina en las 24 horas siguientes a su administración. La mayor parte del medicamento se excreta en forma del metabolito 5-carboxi-pirfenidona (más del 95% del cual se recupera), excretándose intacta en la orina menos del 1% de pirfenidona.

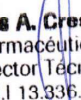
### *Farmacocinética en poblaciones especiales*


#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Se comparó la farmacocinética de pirfenidona y del metabolito 5-carboxi-pirfenidona en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de *Child-Pugh*) y en aquellos con función hepática normal. Los resultados indicaron un aumento promedio del 60% en la exposición a pirfenidona después de administrar una dosis única de 801 mg (3 cápsulas duras de 267 mg) en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Revisión Abril 2018: ORIGINAL.

6

  
**Luis A. Cresto**  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I 13.336.786

  
**Andrea R. Margaride**  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
D.N.I: 18.189.067

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Página 22 de 126

Pirfenidona debe utilizarse con precaución en aquéllos con insuficiencia hepática leve o moderada y se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2 (véanse Posología y formas de administración y Precauciones y advertencias). Esbriet está contraindicado en la insuficiencia hepática grave y en la enfermedad hepática terminal (véanse Posología y formas de administración y Contraindicaciones).

#### Pacientes con insuficiencia renal

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de pirfenidona en sujetos con insuficiencia renal de leve a grave, con respecto a aquéllos con función renal normal. El compuesto original se metaboliza predominantemente a 5-carboxi-pirfenidona. El  $ABC_{0-\infty}$  media (DE) de 5-carboxi-pirfenidona fue significativamente mayor en los grupos con insuficiencia renal moderada ( $p = 0,009$ ) y grave ( $p < 0,0001$ ) que en el grupo con función renal normal: 100 (26,3) mg.h/l y 168 (67,4) mg.h/l comparado con 28,7 (4,99) mg.h/l respectivamente.

Grupo con insuficiencia renal	Estadística	ABC <sub>0-∞</sub> (mg.h/l)	
		Pirfenidona	5-carboxi-pirfenidona
Normal N = 6	Media (DE) Mediana (25° - 75°)	42,6 (17,9) 42,0 (33,1 - 55,6)	28,7 (4,99) 30,8 (24,1 - 32,1)
Leve N = 6	Media (DE) 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)
Moderada N = 6	Media (DE) Mediana (25° - 75°)	63,5 (19,5) 66,7 (47,7 - 76,7)	100 <sup>b</sup> (26,3) 96,3 (75,2 - 123)
Grave N = 6	Media (DE) Mediana (25° - 75°)	46,7 (10,9) 49,4 (40,7 - 55,8)	168 <sup>c</sup> (67,4) 150 (123 - 248)

ABC<sub>0-∞</sub> = Área bajo la curva concentración-tiempo de cero a infinito.

<sup>a</sup> Valor de p versus normal = 1,00 (comparaciones por pares con Bonferroni).

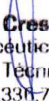
<sup>b</sup> Valor de p versus normal = 0,009 (comparaciones por pares con Bonferroni).

<sup>c</sup> Valor de p versus normal = < 0,0001 (comparaciones por pares con Bonferroni).

La exposición a 5-carboxi-pirfenidona aumenta 3,5 veces o más en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se puede descartar que en pacientes con insuficiencia renal moderada el metabolito tenga actividad farmacodinámica clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve que estén recibiendo pirfenidona. La pirfenidona debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. El uso de pirfenidona está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que requiere diálisis (véanse Posología y formas de administración y Contraindicaciones).

Revisión Abril 2018: ORIGINAL.

7

  
Luis A. Cresta  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I. 13.338.789

  
Andrea R. Margaride  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
D.N.I. 18.139.067

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT



IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Los análisis farmacocinéticos de poblaciones realizados en 4 estudios en sujetos sanos o sujetos con insuficiencia renal, y en un estudio en pacientes con FPI, no han indicado efectos clínicamente relevantes de la edad, el sexo o el tamaño corporal en la farmacocinética de pirfenidona.

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

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

En estudios de toxicidad de dosis repetidas se observaron aumentos del peso del hígado en ratones, ratas y perros, a menudo acompañados de hipertrofia centrilobular hepática. Este efecto fue reversible al suspender el tratamiento. En los estudios de carcinogenicidad realizados en ratas y ratones se verificó un incremento de la incidencia de tumores hepáticos. Estos hallazgos son compatibles con la inducción de las enzimas microsomales hepáticas, efecto que no se ha observado en los pacientes que reciben Esbriet. Estas investigaciones no se consideran relevantes para seres humanos.

En ratas hembras que recibieron 1.500 mg/kg por día, 37 veces la dosis humana de 2.403 mg/día, se observó un aumento estadísticamente significativo de los tumores uterinos. Los resultados de los estudios mecanísticos indican que la aparición de tumores uterinos está probablemente relacionada con un desequilibrio crónico de las hormonas sexuales mediadas por la dopamina que afecta a un mecanismo endócrino específico de la rata que no está presente en los seres humanos.


Los estudios de toxicología para la reproducción han demostrado la ausencia de efectos adversos en la fertilidad de los machos y las hembras, así como en el desarrollo posnatal de las crías de las ratas, sin evidencias de teratogenicidad en ratas (1.000 mg/kg por día) ni en conejos (300 mg/kg por día). En animales, pirfenidona y/o sus metabolitos atraviesan la placenta y pueden acumularse en el líquido amniótico. En ratas que recibieron dosis altas ( $\geq 450$  mg/kg por día) se comprobó una prolongación del ciclo estrogénico y una elevada incidencia de ciclos irregulares. En ratas que recibieron dosis altas ( $\geq 1.000$  mg/kg por día) se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal. Los estudios realizados en ratas lactantes indican que pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche y pueden acumularse en ella.

Pirfenidona no mostró indicios de actividad mutagénica o genotóxica en la batería habitual de pruebas y cuando se evaluó bajo exposición de luz UV no fue mutagénica. Cuando se evaluó bajo exposición UV, pirfenidona dio positivo en un ensayo fotoclastogénico realizado en células de pulmón de hámster chino.

En cobayos se observó fototoxicidad e irritación después de la administración oral de pirfenidona y con exposición a rayos UVA/UVB. La gravedad de las lesiones fototóxicas se redujo con la aplicación de una crema de protección solar.

Revisión Abril 2018: ORIGINAL.

8

  
**Luis A. Cresta**  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I 13.336.788

  
**Andrea R. Margaride**  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
D.N.I: 18.139.067

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Página 26 de 126

### **Posología y formas de administración**

El tratamiento con Esbriet debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la FPI.

### **Posología**

#### **Adultos**

La dosis diaria recomendada de Esbriet para los pacientes con FPI es de 801 mg tres veces por día con alimentos, o un total de 2.403 mg/día.

Una vez iniciado el tratamiento, se debe aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 2.403 mg/día durante un periodo de 14 días de la siguiente manera:

- Días 1 a 7: una dosis de 267 mg administrada tres veces por día (801 mg/día).
- Días 8 a 14: una dosis de 534 mg administrada tres veces por día (1.602 mg/día).
- A partir del día 15: una dosis de 801 mg administrada tres veces por día (2.403 mg/día).

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2.403 mg/día (*véase Sobredosificación*).

Los pacientes que interrumpan el tratamiento con Esbriet durante 14 días consecutivos o más tiempo deben reiniciarlo con un aumento gradual de la dosis durante las 2 primeras semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.

Si el tratamiento se interrumpe durante menos de 14 días consecutivos, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.


#### ***Ajustes de la dosis y otras consideraciones para un uso seguro***


##### ***Reacciones adversas gastrointestinales***

Si el paciente experimenta intolerancia al tratamiento debido a reacciones adversas gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de Esbriet a 267 mg - 534 mg dos a tres veces por día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según la tolerancia del paciente. Si los síntomas persisten, es posible que haya que indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante una a dos semanas hasta la remisión de los síntomas.

Revisión Abril 2018: ORIGINAL.

9

  
**Luis A. Cresta**  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I. 13.336.799

  
**Andrea R. Margaride**  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
D.N.I. 18.139.067

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Página 28 de 126

#### *Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad*

Si el paciente experimenta una reacción o erupción cutánea leve o moderada por fotosensibilidad, se le debe recordar que utilice diariamente crema de protección solar y evitar la exposición al sol (véase *Precauciones y advertencias*). Se puede reducir la dosis de Esbriet a 801 mg por día (267 mg tres veces por día). Si persiste la erupción cutánea al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con Esbriet durante 15 días y volver a aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de la misma forma que se hizo en el período inicial de incremento de la dosis.

Si el paciente experimenta una reacción o erupción cutánea grave por fotosensibilidad, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte con el médico (véase *Precauciones y advertencias*). Una vez que remita la erupción cutánea, podrá reanudar el tratamiento con Esbriet y aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada siguiendo las indicaciones del profesional.

#### *Función hepática*

En el caso de que se produzca una marcada elevación de las enzimas alanino y/o aspartato aminotransferasas (ALT/AST) con o sin elevación de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento siguiendo las indicaciones mencionadas en *Precauciones y advertencias*.

#### *Poblaciones especiales*

##### *Pacientes pediátricos*

Esbriet no debe usarse en la población pediátrica para la indicación de FPI.

##### *Pacientes de edad avanzada*

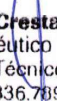
No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).


##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (es decir, clases A y B de *Child-Pugh*). No obstante, las concentraciones plasmáticas de pirfenidona pueden estar elevadas en algunos pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, por lo que se recomienda precaución cuando se administre el tratamiento con Esbriet en esta población.

**Revisión Abril 2018: ORIGINAL.**

10

  
**Luis A. Cresta**  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I 13.336.789

  
**Andrea R. Margaride**  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
D.N.I: 18.139.067

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Página 30 de 126

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2 (véanse *Interacciones y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). Esbriet no se ha estudiado y no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal (véanse *Contraindicaciones; Precauciones y advertencias y Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*). Se recomienda vigilar la función hepática durante el tratamiento y realizar los ajustes necesarios de la dosis en caso de elevación de las enzimas hepáticas (véanse *Precauciones y advertencias y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Esbriet debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (CICr 30 - 50 ml/min). No se recomienda el tratamiento con Esbriet en pacientes con insuficiencia renal grave (CICr < 30ml/min) o enfermedad renal terminal que requiera diálisis (véanse *Contraindicaciones y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

#### *Formas de administración*

Esbriet es para administración por vía oral. Los comprimidos recubiertos deben tragarse enteros con agua y con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos (véanse *Reacciones adversas y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

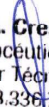
#### **Contraindicaciones**

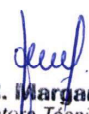
Esbriet está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.
- Antecedentes de angioedema con pifenidona (véase *Precauciones y advertencias*).
- Uso concomitante de fluvoxamina (véase *Interacciones*).
- Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal (véanse *Posología y formas de administración y Precauciones y advertencias*).
- Insuficiencia renal grave (CICr  $\leq$  30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis (véanse *Posología y formas de administración y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Revisión Abril 2018: ORIGINAL.

11

  
Luis A. Cresta  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I. 13.336.789

  
Andrea R. Margaride  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
D.N.I. 18.139.067  
IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT



IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Página 32 de 126

## Precauciones y advertencias

### *Función hepática*

Se han descrito elevaciones de la ALT y AST más de tres veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con Esbriet. Rara vez esto se asoció con elevaciones concomitantes de la bilirrubina sérica total. Se deben realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con Esbriet, a intervalos mensuales durante los primeros 6 meses y posteriormente cada 3 meses (*véase Reacciones adversas*). Si se produce una marcada elevación de las aminotransferasas hepáticas, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento siguiendo las indicaciones de la sección *Posología y formas de administración*. En pacientes con elevaciones confirmadas de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, pueden ser necesarios ajustes de dosis.

### *Recomendaciones en pacientes con elevación de ALT/AST*

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas entre  $> 3$  y  $\leq 5$  veces el LSN después de iniciar el tratamiento con Esbriet se debe suspender cualquier medicamento que pueda interferir con pirfenidona, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está médicamente indicado, se debe reducir o interrumpir la dosis de Esbriet. Cuando las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo gradualmente la dosis de Esbriet hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, si el paciente la tolera.

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas  $\leq 5$  veces el LSN, acompañadas de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento con Esbriet y no volver a reanudarlo en ese paciente.

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas  $> 5$  veces por encima del LSN, se debe suspender el tratamiento con Esbriet y no volver a reanudarlo en ese paciente.


### *Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad*

Durante el tratamiento con Esbriet se debe evitar o reducir al mínimo la exposición directa al sol (y a lámparas de rayos UVA). Se debe indicar a los pacientes que usen diariamente cremas de protección solar y ropa que les proteja de la exposición al sol, y que eviten otros medicamentos que se sabe que causan fotosensibilidad. El paciente debe informar al médico si presenta síntomas de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad. Las reacciones graves de fotosensibilidad son poco frecuentes. En los casos leves o graves de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad, es posible que se deba ajustar la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento (*véase Posología y formas de administración*).

Revisión Abril 2018: ORIGINAL.

12

**Luis A. Cresta**  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I 13.336.789

  
**Andrea R. Margarida**  
Co-Directora Técnica  
Apoderada

D.N.I: 18.139.067 IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Página 34 de 126

### **Angioedema**

Se han recibido notificaciones de angioedema (algunas graves), como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que pueden estar asociadas con dificultad para respirar o respiración sibilante, relacionadas con el uso de Esbriet luego de la comercialización. Por lo tanto, los pacientes que desarrollen signos o síntomas de angioedema después de la administración de Esbriet deben suspender inmediatamente el tratamiento. Los pacientes con angioedema se deben tratar de acuerdo con las normas asistenciales. Esbriet no se debe utilizar en quienes tengan antecedentes de angioedema debido a Esbriet (*véase Contraindicaciones*).

### **Mareos**

Se han descrito mareos en pacientes tratados con Esbriet. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación (*véase Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas*). En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes que experimentaron mareos tuvieron un único episodio, y la mayoría de esos episodios se resolvieron, con una duración media de 22 días. Si los mareos no mejoran o se hacen más intensos, es posible que haya que ajustar la dosis o incluso interrumpir el tratamiento con Esbriet.

### **Cansancio**

Se ha descrito cansancio en pacientes tratados con Esbriet. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación (*véase Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas*).

### **Pérdida de peso**

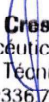
Se ha descrito pérdida de peso en pacientes tratados con Esbriet (*véase Reacciones adversas*). El médico debe vigilar el peso del paciente y, cuando lo considere oportuno, recomendarle que aumente la ingesta calórica si cree que el descenso ponderal tiene relevancia clínica.


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

Esbriet puede causar mareos y cansancio, lo que puede tener una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, por lo tanto, los pacientes deben tener precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas si experimentan estos síntomas.

Revisión Abril 2018: ORIGINAL.

13

  
**Luis A. Cresta**  
Farmacéutico  
Director Técnico  
E.N.J. 13.336789

  
**Andrea R. Margaride**  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
D.N.J. 18.139.067

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Página 36 de 126

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

#### ***Embarazo***

No hay datos relativos al uso de Esbriet en mujeres embarazadas.

En animales, pirfenidona y/o sus metabolitos atraviesan la placenta y pueden acumularse en el líquido amniótico.

En ratas que recibieron dosis altas ( $\geq 1.000$  mg/kg al día), se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Esbriet durante el embarazo.

#### ***Lactancia***

Se desconoce si pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción de pirfenidona y/o sus metabolitos en la leche y la posible acumulación de pirfenidona y/o sus metabolitos en la leche (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*). No se puede excluir un riesgo para el lactante.

Se tiene que tomar la decisión de interrumpir la lactancia o la administración de Esbriet, luego de sopesar el beneficio de la lactancia para el niño frente al beneficio del tratamiento con Esbriet para la madre.

#### ***Fertilidad***

No se han observado efectos perjudiciales para la fertilidad en los estudios preclínicos (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*).

### **Interacciones**

Aproximadamente el 70 - 80% de pirfenidona es metabolizada mediante CYP1A2, y en menor proporción por otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

El consumo de jugo de pomelo se ha relacionado con la inhibición de CYP1A2 y debe evitarse durante el tratamiento con pirfenidona.

**Revisión Abril 2018: ORIGINAL.**

14

**Luis A. Cresta**  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I. 13.336.789

**Andrea R. Margáride**  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
D.N.I. 18.139.067

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Página 38 de 126

### **Fluoxamina e inhibidores del CYP1A2**

En un estudio de fase I, la administración conjunta de Esbriet y fluvoxamina (un potente inhibidor de CYP1A2 que también tiene efectos inhibidores en otras isoenzimas CYP [CYP2C9, 2C19 y 2D6]), multiplicó por cuatro la exposición a pirfenidona en pacientes no fumadores.

Esbriet está contraindicado en pacientes que estén tomando también fluvoxamina (*véase Contraindicaciones*). Debe suspenderse el tratamiento con fluvoxamina antes de iniciar la terapia con Esbriet y durante todo el tiempo que dure ésta, puesto que reduce el clearance de pirfenidona. Durante la administración de pirfenidona deben evitarse también otros tratamientos inhibidores tanto de CYP1A2 como de una o más de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de pirfenidona (como CYP2C9, 2C19 y 2D6).

Extrapolaciones *in vitro* e *in vivo* indican que los inhibidores potentes y selectivos de CYP1A2 (por ejemplo, enoxacina) tienen potencial para aumentar la exposición a pirfenidona en aproximadamente 2 a 4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de Esbriet con un inhibidor potente y selectivo de CYP1A2, la dosis de Esbriet debe reducirse a 801 mg por día (267 mg tres veces por día). Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados por si aparecieran reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con Esbriet y suspender éste, si fuera necesario (*véanse Posología y formas de administración y Precauciones y advertencias*).

La administración conjunta de Esbriet y 750 mg de ciprofloxacina (un inhibidor moderado y selectivo de CYP1A2) aumentó la exposición a pirfenidona en un 81%. Si no se puede evitar utilizar ciprofloxacina con una dosis de 750 mg dos veces por día, la dosis de Esbriet debe reducirse a 1.602 mg por día (534 mg tres veces por día). Esbriet debe utilizarse con precaución también cuando se administra ciprofloxacina con una dosis de 250 mg o 500 mg una o dos veces por día.

Esbriet debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con otros inhibidores moderados de CYP1A2 (por ejemplo, amiodarona o propafenona).

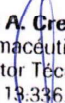
Durante el tratamiento con Esbriet se deben evitar los agentes o combinaciones de agentes que son inhibidores moderados o potentes de ambos, CYP1A2 y uno o más de otras isoenzimas de CYP que intervienen en el metabolismo de pirfenidona (por ejemplo, CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1).

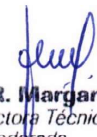
### **Consumo de cigarrillos e inductores de CYP1A2**

Un estudio de interacción de fase I evaluó el efecto del tabaco (inductor de CYP1A2) en la farmacocinética de Esbriet. La exposición a pirfenidona fue un 50% menor en los fumadores que en los no fumadores. El tabaco puede inducir la producción de enzimas hepáticas y, con ello, aumentar el clearance del medicamento y reducir la exposición al mismo.

Revisión Abril 2018: ORIGINAL.

15

  
**Luis A. Cresta**  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I. 13.336.789

  
**Andrea R. Margaride**  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
D.N.I. 10.139.061

EF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT



IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Página 40 de 126

Durante el tratamiento con Esbriet se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP1A2, como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el tabaco y la posible inducción de CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores potentes del CYP1A2 y que no fumen antes ni durante el tratamiento con pirfenidona.

La coadministración de inductores moderados de CYP1A2 (como omeprazol) teóricamente puede reducir las concentraciones plasmáticas de pirfenidona.

La administración simultánea de otros medicamentos que actúan como inductores potentes tanto de CYP1A2 como de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de pirfenidona (como rifampicina) puede producir un marcado descenso de las concentraciones plasmáticas de pirfenidona. Esos otros fármacos deben evitarse en la medida de lo posible.

## Reacciones adversas

### *Resumen del perfil de seguridad*

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante la experiencia en los estudios clínicos que compararon Esbriet con una dosis de 2.403 mg/día con placebo fueron, respectivamente, las siguientes: náuseas (32,4% frente al 12,2%), erupción cutánea (26,2% frente al 7,7%), diarrea (18,8% frente al 14,4%), cansancio (18,5% frente al 10,4%), dispepsia (16,1% frente al 5,0%), anorexia (11,4% frente al 3,5%), cefalea (10,1% frente al 7,7%) y reacción por fotosensibilidad (9,3% frente al 1,1%).


### Tabla de reacciones adversas


La seguridad de Esbriet se ha evaluado en estudios clínicos realizados en 1.650 voluntarios y pacientes. Se ha realizado seguimiento a más de 170 pacientes en estudios abiertos durante un período superior a cinco años, llegando, en algunos casos, a diez.

En la Tabla 4 se recogen las reacciones adversas notificadas con una frecuencia igual o superior al 2% en 623 pacientes que recibieron Esbriet con la dosis recomendada de 2.403 mg/día en los tres estudios fundamentales en fase III agrupados. Las reacciones adversas de la experiencia poscomercialización aparecen también listadas en la Tabla 4. Las reacciones adversas se ordenan de acuerdo con la clasificación de órganos y sistemas y, dentro de cada categoría de frecuencia [muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )], se presentan en orden decreciente de gravedad.

Revisión Abril 2018: ORIGINAL.

16

  
**Luis A. Cresta**  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I. 13.336.749

  
**Andrea R. Margaride**  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
D.N.I. 18.139.067

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Página 42 de 126


**Tabla 4. Reacciones adversas ordenadas por frecuencia y clasificación de órganos y sistemas (MedDRA)**

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Infección de las vías respiratorias altas, infección de las vías urinarias		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Agranulocitosis*
Trastornos del sistema inmunológico			Angioedema*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, pérdida de peso	Pérdida de apetito		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos	Somnolencia, disgeusia, letargo		
Trastornos vasculares		Sofocos		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, tos, tos productiva		
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia, náuseas, diarrea, vómitos, enfermedad por reflujo gastroesofágico	Distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar estomacal, gastritis, estreñimiento, flatulencia		

Revisión Abril 2018: ORIGINAL.

17

Luis A. Cresta  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I 13.336.281

  
Andrea R. Margaride  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
D.N.I: 18.739.067

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Página 44 de 126

**Tabla 4. Reacciones adversas ordenadas por frecuencia y clasificación de órganos y sistemas (MedDRA) (continuación)**

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos hepatobiliares		Elevación de ALT, elevación de AST, elevación de gamma glutamil transferasa		Elevación de bilirrubina sérica total en combinación con elevaciones de la ALT y AST*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Rash</u>	Reacción por fotosensibilidad, prurito, eritema, sequedad de piel, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Artralgia</u>	Mialgia,		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio	Astenia, dolor torácico no cardíaco		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Quemaduras solares		

\* Acontecimientos procedentes de los reportes de farmacovigilancia pos-comercialización.

**Comunicación de reportes de reacciones adversas**

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Esbriet® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a [argentina.safety@roche.com](mailto:argentina.safety@roche.com).

**“Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”**

Revisión Abril 2018: ORIGINAL.

18

Luis A. Cresta  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I 13.336.789

Andrea R. Margaride  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
D.N.I. 18.130.067  
IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Página 46 de 126

### **Sobredosificación**

Existe una experiencia clínica limitada con las sobredosis. Se administraron varias dosis de pirfenidona hasta una dosis total de 4.806 mg/día en forma de seis cápsulas duras de 267 mg tres veces por día a voluntarios adultos sanos durante un período de aumento gradual de la dosis de 12 días. Las reacciones adversas fueron leves, transitorias y compatibles con las observadas con más frecuencia con pirfenidona.

Si se sospecha una sobredosis, debe proporcionarse asistencia médica de apoyo, con vigilancia de las constantes vitales y una estrecha observación de la situación clínica del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

### **Observaciones particulares**

#### ***Precauciones especiales de conservación***

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

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

Frasco de 200 ml, de HDPE de color blanco y cierre de seguridad a prueba de niños.

Contenido: 1 frasco con 90 comprimidos recubiertos con 801 mg.

#### ***Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones***


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

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Revisión Abril 2018: ORIGINAL.**

**Luis A. Cresta**  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I. 13.336.789

  
**Andrea R. Margaride**  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
D.N.I. 18.150.301  
152019-104746893-APN-DGA#ANMAT

19



IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Página 48 de 126



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-47914833- -APN-DGA#ANMAT PROSPECTO prod. ESBRIET

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 38 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.07 10:52:28 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.07 10:53:17 -03:00

**PROYECTO DE RÓTULOS**

*Comprimidos recubiertos con 801 mg rótulos para 1 frasco con 90 comprimidos recubiertos:*

**Esbriet®  
Pirfenidona  
Roche**

**801 mg  
Comprimidos recubiertos**

**Fecha de vencimiento: ...**

**Lote N°: ...**

**Revisión Abril 2018: ORIGINAL.**

**Luis A. Cresta**  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I 13.386.789

**Andrea R. Margaride**  
Co-Directora Técnica  
Aprobado 19-104746893-APN-DGA#ANMAT  
D.N.I: 18.139.067

1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-47914833- -APN-DGA#ANMAT rotulo etiqueta prod. ESBRIET.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.07 10:52:33 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.07 10:51:49 -03:00

## PROYECTO DE ENVASES

*Comprimidos recubiertos con 801 mg envase para 1 frasco con 90 comprimidos recubiertos:*

**Esbriet®  
Pirfenidona  
Roche**

Industria italiana  
Expendio bajo receta

**801 mg  
Comprimidos recubiertos**

Cada comprimido recubierto contiene 801 mg de pirfenidona, en un excipiente compuesto por:

Núcleo de los comprimidos:

Celulosa microcristalina 59,1 mg, sílice coloidal sustancia anhidra (dióxido de silicio coloidal) 24,0 mg, povidona K30: 44,1 mg, croscarmelosa sódica 18,0 mg y estearato de magnesio 4,8 mg.

Mezcla de recubrimiento\*:

Alcohol polivinilo 14,4 mg, dióxido de titanio (E171) 7,560 mg, Macrogol 3350 (polietilenglicol 3350) 7,272 mg, talco 5,328 mg, óxido de hierro rojo (E172) 0,720 mg y óxido de hierro negro (E172) 0,720 mg.

\* Puede utilizarse una mezcla de recubrimiento comercial equivalente (por ejemplo, Opadry II púrpura).

**Posología y formas de administración:** véase Prospecto Información para el Profesional.

**Vía de administración:** oral.

**Forma farmacéutica:** comprimidos recubiertos.

**Conservar a temperatura inferior a 30°C.**

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.


**Fecha de vencimiento:** ...

**Lote N°:** ...

**Fabricado para:** F. Hoffmann-La Roche S. A.  
Basilea, Suiza

**Por:** Delpharm Milano S.r.l.,  
Segrate, Italia

Revisión Abril 2018: ORIGINAL.

  
**Luis A. Cresta**  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I. 13.336.789

  
**Andrea R. Margaride**  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
D.N.I. 18.142.019

IP-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

2

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Página 8 de 126


**Acondicionado por:** Delpharm Milano S.r.l.,  
Segrate, Italia


**Importado por:** Productos Roche S. A. Q. e I.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,  
Provincia de Buenos Aires, Argentina  
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

*Fecha de última revisión:* Abril 2018.  
*NFF-NCC+RI+EMA+CDS:* 8.0C.

**Revisión Abril 2018: ORIGINAL.**

3

  
**Luis A. Cresta**  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I 13.336.789

  
**Andrea R. Margaride**  
Co-Directora Técnica  
Apodada  
D.N.I 18.139.067  
2019-104746893-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-47914833- -APN-DGA#ANMAT rotulo envase prod. ESBRIET.pdf

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.07 10:52:51 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.07 10:52:52 -03:00



**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**Esbriet® 801 mg comprimidos recubiertos**  
**Pirfenidona**  
*(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)*

Lea toda la Información para el Paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve esta Información para el Paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta alguna reacción adversa, mencionada o no en esta Información para el Paciente (véase Sección 4. Posibles reacciones adversas).

**Contenido de la Información para el Paciente**

1. Qué es Esbriet y para qué se utiliza
2. Qué información necesita saber antes de recibir Esbriet
3. Cómo es el tratamiento con Esbriet
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Esbriet
6. Contenido del envase e información adicional


**1. QUÉ ES ESBRIET Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Esbriet contiene el principio activo pirfenidona y se utiliza para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada en adultos.

La FPI es una enfermedad en la que los tejidos de los pulmones se hinchan y llenan de cicatrices a lo largo del tiempo, lo que dificulta respirar profundamente. En estas circunstancias, a los pulmones les cuesta funcionar correctamente. Esbriet ayuda a reducir las cicatrices y la inflamación de los pulmones, y le ayuda a respirar mejor.

Revisión Abril 2018: ORIGINAL.

**Luis A. Cresta**  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I 13.336.789

  
**Andrea R. Margeride**  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
D.N.I: 18.189.067

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Página 52 de 126

## 2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR ESBRIET

### No tome Esbriet

- Si es alérgico a la pirfenidona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*enumerados en la Sección 6. Composición de Esbriet*).
- Si ha tenido previamente angioedema con pirfenidona, incluyendo síntomas como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que pueden estar asociados con dificultad para respirar o sibilancias (sonido silbante que se produce al respirar).
- Si está tomando un medicamento llamado fluvoxamina (utilizado para tratar la depresión y el trastorno obsesivo compulsivo [TOC]).
- Si tiene una enfermedad hepática grave o terminal.
- Si padece una afección renal grave o terminal que precise diálisis.

Si algo de lo anterior se cumple en su caso, no tome Esbriet. Si tiene alguna duda, consulte con su médico.

### Precauciones y advertencias

Consulte con su médico antes de empezar a tomar Esbriet.

- Puede presentar una mayor sensibilidad a la luz solar (reacción de fotosensibilidad) cuando tome Esbriet. Evite el sol (también las lámparas de rayos UVA) mientras reciba Esbriet. Utilice diariamente una crema de protección solar y cúbrase los brazos, las piernas y la cabeza para reducir la exposición a la luz solar (*véase Sección 4: Posibles reacciones adversas*).
- No debe tomar otros medicamentos, como antibióticos del grupo de las tetraciclinas (por ejemplo, doxiciclina), que pueden aumentar su sensibilidad a la luz solar.
- Debe informar a su médico si sufre problemas renales.
- Debe informar a su médico si sufre problemas hepáticos leves o moderados.
- Debe abstenerse de fumar antes y durante el tratamiento con Esbriet. El tabaco puede reducir el efecto de Esbriet.
- Esbriet puede causar mareos y cansancio. Tenga cuidado si tiene que realizar actividades que le exijan atención y coordinación.
- Esbriet puede causar pérdida de peso. Su médico le controlará el peso mientras esté tomando este medicamento.

Revisión Abril 2018: ORIGINAL.

Luis A. Cresta  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I. 13.336.749

2  
Andrea R. Margaride  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
D.N.I. EF-2009-104746893-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Página 54 de 126

Tendrá que hacerse un análisis de sangre antes de empezar a tomar Esbriet, una vez al mes durante los primeros 6 meses, y posteriormente cada 3 meses mientras esté tomando este medicamento, para comprobar el correcto funcionamiento de su hígado. Es importante que le hagan esos hemogramas periódicamente durante todo el tiempo que reciba Esbriet.

#### ***Niños y adolescentes***

No administre Esbriet a niños y adolescentes menores de 18 años.

#### ***Uso de Esbriet con otros medicamentos***

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Esto es especialmente importante si está tomando los siguientes fármacos, ya que pueden alterar el efecto de Esbriet.

Los siguientes medicamentos pueden *aumentar las reacciones adversas de Esbriet*:

- Enoxacina (un tipo de antibiótico).
- Ciprofloxacina (un tipo de antibiótico).
- Amiodarona (utilizada para el tratamiento de algunos tipos de cardiopatías).
- Propafenona (utilizada para el tratamiento de algunos tipos de cardiopatías).
- Fluvoxamina (utilizada para el tratamiento de la depresión y del trastorno obsesivo compulsivo [TOC]).

Los siguientes medicamentos pueden *reducir la eficacia de Esbriet*:

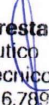
- Omeprazol (utilizado en el tratamiento de trastornos como indigestión, enfermedad por reflujo esofágico).
- Rifampicina (un tipo de antibiótico).

#### ***Toma de Esbriet con alimentos y bebidas***

No beba jugo de pomelo mientras reciba este medicamento. El jugo de pomelo puede hacer que Esbriet no funcione correctamente.

Revisión Abril 2018: ORIGINAL.

3

  
**Luis A. Cresta**  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I: 19.336.789

  
**Andrea R. Margaride**  
Co-Directora Técnica  
Apodada  
D.N.I: 18.139.067

2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Página 56 de 126

### ***Embarazo y lactancia***

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Esbriet si está embarazada, está pensando en quedarse embarazada o cree que puede estarlo, ya que no se conocen los riesgos potenciales para el feto.

Si está en periodo de lactancia o lo tiene previsto, hable con su médico antes de tomar Esbriet. Como no se sabe si Esbriet se excreta en la leche materna, su médico le explicará los riesgos y beneficios de tomar este medicamento durante la lactancia si usted decidiera hacerlo.

### ***Conducción de vehículos y uso de máquinas***

No conduzca ni maneje máquinas si se siente mareado o cansado después de tomar Esbriet.

## **3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON ESBRIET**

El tratamiento con Esbriet debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la FPI.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Esbriet indicadas por su médico. En caso de duda, consúltelo nuevamente.

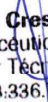
La dosis diaria recomendada de Esbriet para los pacientes con FPI es de 801 mg tres veces por día con alimentos, o un total de 2.403 mg/día.


Normalmente se le administrará este medicamento aumentando gradualmente la dosis de la siguiente forma:

- Durante los primeros 7 días, tome una dosis de 267 mg, administrada 3 veces por día con alimentos (un total de 801 mg/día).
- Entre los días 8 y 14, tome una dosis de 534 mg, administrada 3 veces por día con alimentos (un total de 1.602 mg/día).
- A partir del día 15, tome una dosis de 801 mg, administrada 3 veces por día con alimentos (un total de 2.403 mg/día).

Trague enteros los comprimidos recubiertos con agua, durante o después de una comida para reducir el riesgo de reacciones adversas como náuseas (sensación de malestar) y mareos. Si los síntomas persisten, acuda a su médico.

Revisión Abril 2018: ORIGINAL.

  
**Luis A. Cresta**  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I. 13.336.789

  
**Andrea R. Margande**  
Co-Directora Técnica  
Apodexa  
D.N.I. 18.139.05  
IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

4

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Página 58 de 126



#### **Reducción de la dosis por reacciones adversas**

Es posible que su médico decida reducir la dosis si presenta reacciones adversas como problemas estomacales, reacciones cutáneas a la luz solar o a lámparas de rayos UVA, o cambios significativos en las enzimas hepáticas.

#### **Si toma más Esbriet del que debe**

Acuda a su médico o Departamento de urgencias del Hospital más cercano inmediatamente si toma más comprimidos recubiertos de los que debiera, y lleve consigo su medicación.

#### **Si olvidó tomar Esbriet**

Si se olvida de tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Cada dosis se debe separar por un intervalo de 3 horas como mínimo. No tome más comprimidos recubiertos por día de los que correspondan a su dosis diaria recetada.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Esbriet**

En determinadas situaciones, su médico le aconsejará que deje de tomar Esbriet. Si por cualquier motivo deja de tomar Esbriet durante más de 14 días consecutivos, el médico reanudará su tratamiento con una dosis de 267 mg 3 veces por día y lo aumentará gradualmente hasta 801 mg 3 veces por día.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

#### **4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS**

Al igual que todos los medicamentos, Esbriet puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufren.

Deje de tomar Esbriet e informe a su médico inmediatamente:

- Si experimenta hinchazón de la cara, los labios o la lengua, dificultad para respirar o sibilancias, los cuales son signos de angioedema, una reacción alérgica grave. Se trata de una reacción adversa poco frecuente.
- Si observa que tiene los ojos o la piel de color amarillo u orina oscura, y posiblemente acompañado por picazón de la piel, los cuales son signos de pruebas anormales de la función hepática. Se trata de reacciones adversas raras.

Revisión Abril 2018: ORIGINAL.

LUIS A. Cresta  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I 13.336.789

Andrea R. Margartide  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
D.N.I: 18.139.067

5

FE-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Página 60 de 126

**Otras reacciones adversas son:**

Si experimenta cualquier tipo de reacción adversa, consulte con su médico.

**Reacciones adversas muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):**

- Anorexia.
- Pérdida de peso.
- Insomnio.
- Cefalea (dolor de cabeza).
- Mareos.
- Indigestión o pesadez estomacal.
- Náuseas.
- Diarrea.
- Vómitos.
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- Rash.
- Dolor de las articulaciones.
- Cansancio.

**Reacciones adversas frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):**

- Infecciones de la garganta o de las vías respiratorias que llegan a los pulmones y/o sinusitis.
- Infecciones de la vejiga.
- Pérdida de apetito.
- Somnolencia.
- Alteración del gusto.
- Letargo.
- Sofocos.
- Dificultad respiratoria.
- Tos.
- Distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar estomacal, gastritis, estreñimiento y flatulencia.
- Los análisis de sangre pueden indicar elevación de las enzimas hepáticas.
- Reacción cutánea por fotosensibilidad.
- Problemas cutáneos como picazón, irritación o enrojecimiento, sequedad o erupción.
- Dolor muscular.
- Debilidad o falta de energía.
- Dolor torácico.
- Quemaduras solares.

**Reacciones adversas poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):**

- Angioedema (una hinchazón similar a la urticaria, pero que se presenta bajo la piel en lugar de darse en la superficie).

Revisión Abril 2018: ORIGINAL.

6

**Luis A. Cresta**  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I 13.336.789

**Andrea R. Margaride**  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
D.N.I: 18.155.001  
15-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Página 62 de 126

**Reacciones adversas raras** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- Los resultados de las pruebas de los análisis de sangre pueden presentar agranulocitosis (trastorno hematológico).
- Los análisis de sangre pueden indicar elevación de las enzimas hepáticas.

**Comunicación de reportes de reacciones adversas**

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Esbriet® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a [argentina.safety@roche.com](mailto:argentina.safety@roche.com).

**“Ante cualquier inconveniente con el producto,  
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>  
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”**

**5. CONSERVACIÓN DE ESBRIET**

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el frasco, después de “VEN”. Corresponde al último día del mes que se indica.
- Conservar a temperatura inferior a 30°C.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

**Composición de Esbriet 801 mg comprimidos recubiertos**

- El principio activo es pirfenidona.  
Cada comprimido recubierto contiene 801 mg de pirfenidona.

Revisión Abril 2018: ORIGINAL.

7

**Luis A. Cresta**  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I 13.336.789

**Andrea R. Margande**  
Co-Directora Técnica  
Aprobada  
D.N.I. 18.139.067  
2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

Página 64 de 126

- Los demás componentes son:

Núcleo de los comprimidos:

Celulosa microcristalina, sílice coloidal sustancia anhidra (dióxido de silicio coloidal), povidona K30, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

Mezcla de recubrimiento\*:

Alcohol polivinilo, dióxido de titanio (E171), Macrogol 3350 (polietilenglicol 3350), talco, óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro negro (E172).

\* Puede utilizarse una mezcla de recubrimiento comercial equivalente (por ejemplo, Opadry II púrpura).

**Aspecto del producto y contenido del envase de Esbriet 801 mg comprimidos recubiertos**

Los comprimidos recubiertos de Esbriet 801 mg son comprimidos de color entre marrón grisáceo y rojo parduzco, ovalados, biconvexos, con la impresión "PFD".

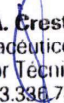
Frasco de 200 ml, de HDPE de color blanco y cierre de seguridad a prueba de niños.

Contenido: 1 frasco con 90 comprimidos recubiertos con 801 mg.

Fecha de última revisión: Abril 2018.

NFF/NCC+RI+EMA+CDS: 8.0C.

**Revisión Abril 2018: ORIGINAL.**

  
**Luis A. Cresta**  
Farmacéutico  
Director Técnico  
D.N.I 13.336.789

  
**Andrea R. Margaride**  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
D.N.I: 18.112.2019-104746893-APN-DGA#ANMAT

8



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-47914833- -APN-DGA#ANMAT INFORMACIÓN PACIENTE prod. ESBRIET

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.07 15:37:12 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.07 15:37:14 -03:00