



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 12608

BUENOS AIRES, 09 NOV. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013453-16-1 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 la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ESBRIET / PIRFENIDONA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, PIRFENIDONA 267 mg; aprobada por Certificado N° 57.933.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

12606

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 de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ESBRIET / PIRFENIDONA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, PIRFENIDONA 267 mg, los nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente que constan de fojas 23 a 82, para los prospectos y de fojas 91 a 114, para la información para el paciente, desglosando de fojas 23 a 42 y 91 a 98.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 12606

ARTICULO 2º. - Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.933, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-013453-16-1

DISPOSICIÓN N°

Jfs

12606

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



12606
PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

09 NOV. 2016

Esbriet®
Pirfenidona
Roche

Cápsulas duras

Industria Norteamericana
Expendio bajo receta

Composición

Cada cápsula dura contiene 267 mg de pirfenidona, en un excipiente compuesto por:

Masa de relleno de la cápsula:

Croscarmelosa de sodio 26,5 mg, celulosa microcristalina 24,0 mg, povidona K29/32: 6,0 mg, estearato de magnesio 1,5 mg y agua purificada c.s.

Cuerpo de la cubierta de la cápsula (composición porcentual por cuerpo):

Dióxido de titanio (E171) y gelatina: de 2,91 a 100.

Tapa de la cubierta de la cápsula (composición porcentual por tapa):

Dióxido de titanio (E171) y gelatina: de 2,91 a 100.

Tinta de impresión:

Goma laca, alcohol n-butílico, alcohol isopropílico, óxido de hierro negro (E172), óxido de hierro rojo (E172), propilenglicol, óxido de hierro amarillo (E172) e hidróxido de amonio.

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 Septiembre 2016: ORIGINAL.

5
LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I. 3.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
APODERADA

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- α) y la interleucina-1 beta (IL-1 β), 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- β) 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 Septiembre 2016: ORIGINAL.

2


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 8.139.067
 APODERADA

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.

	Pirfenidona 2.403 mg/día (N = 174)	Placebo (N = 174)
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 ≥ 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.

	Pirfenidona 2.403 mg/día (N = 171)	Placebo (N = 173)
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 ≥ 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 Septiembre 2016: ORIGINAL.

3

S

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

En un análisis combinado de la sobrevida 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_{CO} 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_{CO} 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.

	Pirfenidona 2.403 mg/día (N = 278)	Placebo (N = 277)
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 Septiembre 2016: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.836.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



12606

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 del estudio 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±0,02 litros frente a -0,16±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 establecida en la FPI (*véase Posología y formas de administración, Poblaciones especiales, Población pediátrica*).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La administración de Esbriet con alimentos reduce considerablemente la $C_{máx}$ (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. 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.


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.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

5


LUIS ALBERTO CESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.338.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Biotransformación

Estudios de metabolismo *in vitro* con microsomas hepáticos indican que 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. En los estudios *in vitro* e *in vivo* realizados hasta la fecha no se ha detectado ninguna actividad del metabolito principal (5-carboxi- pirfenidona), incluso en concentraciones o dosis muy por encima de las asociadas con la actividad de la propia pirfenidona.

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 aquéllos 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 de 267 mg) en pacientes con insuficiencia hepática moderada. 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*).

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 18.836.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APM/GERANIA

Pacientes con insuficiencia renal

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de pirfenidona en sujetos con insuficiencia renal leve a grave, con respecto a aquéllos con función renal normal. El compuesto original se metaboliza predominantemente a 5-carboxi-pirfenidona para el cual no se han establecido los márgenes de seguridad y farmacodinámicos. El $ABC_{0-\infty}$ de 5-carboxi-pirfenidona fue significativamente mayor en los grupos con insuficiencia renal moderada ($p = 0,009$) y grave ($p < 0,0001$) que en los grupos con función renal normal. La cantidad esperada de acumulación del metabolito en estado de equilibrio no es importante desde el punto de vista farmacodinámico, debido a que la vida media de eliminación terminal es de sólo 1-2 horas en estos sujetos y a que hay una mínima o nula actividad farmacológica del metabolito según lo medido por los efectos inhibitorios del TNF.

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 (≥ 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 (≥ 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.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

7

 LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

 ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



12606

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.

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

Una vez iniciado el tratamiento, se debe aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de nueve cápsulas por día durante un período de 14 días de la siguiente manera:

- Días 1 a 7: una cápsula, tres veces por día (801 mg/día).
- Días 8 a 14: dos cápsulas, tres veces por día (1.602 mg/día).
- A partir del día 15: tres cápsulas, tres veces por día (2.403 mg/día).

La dosis diaria recomendada de Esbriet para los pacientes con FPI es de tres cápsulas de 267 mg tres veces por día con alimentos, o un total de 2.403 mg/día.

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

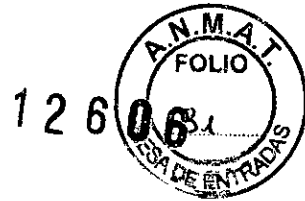
Los pacientes que interrumpan el tratamiento con Esbriet durante 14 días consecutivos o más tiempo deben reiniciarlo con un aumento gradual de la dosis durante las 2 primeras semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.

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.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Ajustes de la dosis y otras consideraciones para un uso seguro

Eventos secundarios gastrointestinales

Si el paciente experimenta intolerancia al tratamiento debido a efectos secundarios gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de Esbriet a 1-2 cápsulas (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.

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 3 cápsulas diarias (1 cápsula 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 periodo 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 FPL.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



12608

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. 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 *Posología y formas de administración, 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 (CrCl 30-50 mL/min) a severa (CrCl < 30mL/min) debido a la falta de información relacionada a los metabolitos (véase *Farmacocinética en poblaciones especiales*). Esbriet no ha sido estudiado y no está recomendado en pacientes con enfermedad renal terminal que requieran diálisis.

Formas de administración

Esbriet es para administración por vía oral. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua y con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos (véanse *Reacciones adversas y Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

10

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.136.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



12608

Contraindicaciones

Esbriet está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.
- Antecedentes de angioedema con pirfenidona (*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 ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) o enfermedad renal terminal que precise diálisis (*véanse Posología y formas de administración y Precauciones y advertencias*).

Precauciones y advertencias

Función hepática

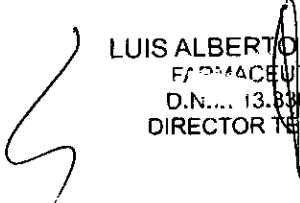
Se han descrito elevaciones de la ALT y AST más de tres veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con Esbriet. Rara vez esto se asoció con elevaciones concomitantes de la bilirrubina sérica total. Se deben realizar pruebas de la función 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 ≤ 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 ≤ 5 veces el LSN, acompañadas de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento con Esbriet y no volver a reanudarlo en ese paciente.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.836.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA

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

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (es decir, clase B de *Child-Pugh*), la exposición a Esbriet aumentó un 60%. Se recomienda precaución cuando se administre Esbriet a pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática leve o moderada (es decir, clases A y B de *Child-Pugh*) debido a la posibilidad de una mayor exposición a este medicamento. 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 en personas con insuficiencia hepática grave, por lo que no se aconseja su administración en esos pacientes.

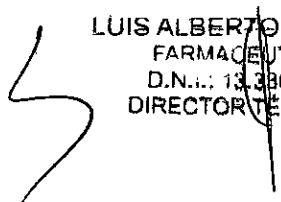
Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad


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*).

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*).

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA



12606

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, por lo que puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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 (≥ 1.000 mg/kg al día), se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal.

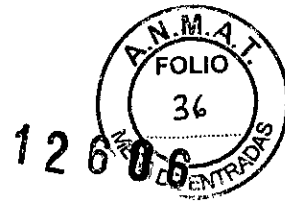
Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Esbriet durante el embarazo.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

13

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.136.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



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 o sus metabolitos en la leche y la posible acumulación de pirfenidona 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 a las ventajas 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.

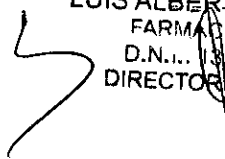
Fluoxamina e inhibidores del CYP1A2


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).

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

14


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 8.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA



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 (una cápsula, 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 (dos cápsulas, 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, como CYP2C9 (por ejemplo, amiodarona, fluconazol), 2C19 (por ejemplo, cloranfenicol) y 2D6 (por ejemplo, fluoxetina, paroxetina).

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. 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.

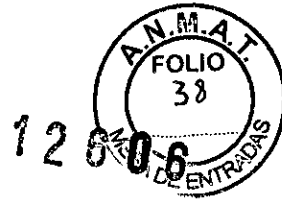
La administración simultánea de otros medicamentos que actúan como inductores potentes tanto de CYP1A2 como de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de pirfenidona (como rifampicina) puede producir un marcado descenso de las concentraciones plasmáticas de pirfenidona. Esos otros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

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

15


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I. 18.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
APODERADA



Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Esbriet se ha evaluado en estudios clínicos llevados a cabo 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.

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%).

Se registraron reacciones adversas graves con frecuencias similares entre los pacientes tratados con 2.403 mg/día de Esbriet y placebo en estudios clínicos.

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 tres estudios fundamentales en Fase III. 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 Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.836.789
DIRECTOR TÉCNICO




ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APOTICARÍA

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	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar estomacal, gastritis, estreñimiento, flatulencia		

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO



 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

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 hepato biliares		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	Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad	Prurito, eritema, sequedad de piel, erupción eritematosa, erupción !! □Ä □最層 數□		
Trastornos <u>musculo esqueléticos</u> y del tejido conjuntivo		Mialgia, artralgia		
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 poscomercialización.


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 de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Esbriet® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.



LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. 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.

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 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: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777; Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: 4300-2115; 4363-2100/2200 Interno 6217.

Observaciones particulares

Precauciones especiales de conservación

Temperatura desde 15°C hasta 30°C.

Naturaleza y contenido del envase

Frasco de 250 ml, de HDPE de color blanco y cierre de seguridad a prueba de niños.

Contenido: 270 cápsulas duras.


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.

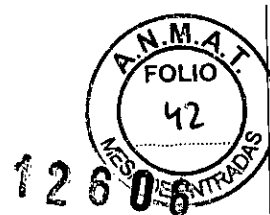
Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Presentación

Cápsulas duras con 267 mg envase con 270

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 57.933.

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

Por: Catalent Pharma Solutions LLC,
Winchester (KY), Estados Unidos


Acondicionado por: Packaging Coordinators, Inc. LLC
Filadelfia, Estados Unidos


Anderson Brecon (UK) Limited
Herefordshire HR3 5PG, Reino Unido

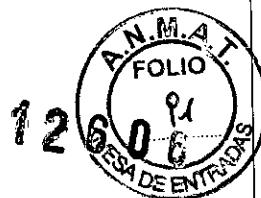
Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Fecha de última revisión: Septiembre 2016.
RI+EMA+Shpe+CDS: 7.0P.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Esbriet® 267 mg cápsulas duras
Pirfenidona
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea todo el Prospecto Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve este Prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- 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 algún efecto adverso, mencionado o no en este Prospecto Información para el paciente (véase "Posibles efectos adversos").

Contenido del Prospecto 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 efectos adversos.
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 Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR ESBRIET

No tome Esbriet

- Si es alérgico a 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 efectos adversos*).
- 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 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.

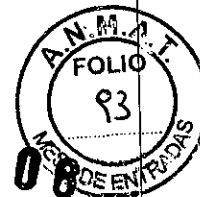
Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.



LUIS ALBERDO CRESTA
 FARMACÉUTICO
 D.N.I.: 13.936.789
 DIRECTOR TÉCNICO



ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA



12608

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 o ha tomado recientemente otros medicamentos.

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

Los siguientes medicamentos pueden *aumentar los efectos secundarios 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).

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).

Consulte con su médico antes de tomar cualquier medicamento.

Toma de Esbriet con alimentos y bebidas

Tome este medicamento durante o después de una comida para reducir el riesgo de efectos secundarios como náuseas y mareos (*véase Sección 4: Posibles efectos adversos*).

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

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

1260



Embarazo, lactancia y fertilidad

No tome este medicamento si está embarazada, está pensando en quedarse embarazada o cree que puede estarlo. No se conoce el riesgo para el feto.

Si está amamantando a un hijo, hable con su médico antes de tomar Esbriet. Se ignora si Esbriet es excretado en la leche materna. Si está amamantando y necesita tomar Esbriet, su médico le explicará los riesgos y beneficios de tomar este medicamento durante la lactancia.

Consulte con su médico antes de tomar cualquier medicamento.

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

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

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

- Durante los primeros 7 días, tome 1 cápsula 3 veces por día con alimentos (un total de 801 mg/día).
- Entre los días 8 y 14, tome 2 cápsulas 3 veces por día con alimentos (un total de 1.602 mg/día).
- A partir del día 15, tome 3 cápsulas 3 veces por día con alimentos (un total de 2.403 mg/día).

Trague las cápsulas enteras con agua, durante o después de una comida para reducir el riesgo de efectos secundarios como náuseas y mareos. Si los síntomas persisten, acuda a su médico.

Reducción de la dosis por efectos secundarios

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

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: B.139.067
APODERADA

Si toma más Esbriet del que debe

Acuda a su médico o Departamento de urgencias del Hospital más cercano inmediatamente si toma más cápsulas de las 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 cápsulas por día de las que correspondan a su dosis diaria recetada.

Si interrumpe el tratamiento con Esbriet

No suspenda Esbriet salvo por indicación de su médico. Si por cualquier motivo deja de tomar Esbriet durante más de 14 días consecutivos, el médico reanudará su tratamiento con 1 cápsula 3 veces por día y lo aumentará gradualmente hasta 3 cápsulas 3 veces por día.

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


4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS


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

Deje de tomar Esbriet e informe a su médico inmediatamente:

- Si presenta una reacción alérgica grave (hipersensibilidad), como hinchazón de la cara, los labios o la lengua, dificultad para respirar o sibilancias.
- Si experimenta una reacción cutánea intensa a la luz solar o a una lámpara de rayos UVA, como formación de ampollas o descamación marcada de la piel. Las reacciones graves de fotosensibilidad son poco frecuentes. Evite el sol (y las lámparas de rayos UVA) mientras esté tomando Esbriet, aplíquese diariamente una crema de protección solar y cúbrase los brazos, las piernas y la cabeza para reducir la exposición a la luz solar y limitar esta reacción.
- Si no se siente bien, tiene los ojos o la piel de color amarillo u orina oscura, y posiblemente acompañado por picazón de la piel.
- Si manifiesta signos de infección como dolor de garganta, fiebre, úlceras bucales o manifestaciones pseudogripales, es posible que tengan que realizarle un análisis de sangre para determinar si sus síntomas están relacionados con el tratamiento que está recibiendo.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Otros posibles efectos adversos son:

Informe a su médico lo antes posible si advierte cualquiera de los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Reacciones cutáneas después de la exposición al sol o el uso de lámparas de rayos UVA.
- Náuseas.
- Cansancio.
- Diarrea.
- Indigestión o pesadez estomacal.
- Pérdida del apetito.
- Dolor de cabeza.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Infecciones de la garganta o de las vías respiratorias que llegan a los pulmones y/o sinusitis.
- Infecciones de la vejiga.
- Pérdida de peso.
- Dificultad para dormir.
- Mareos.
- Somnolencia.
- Alteración del gusto.
- Sofocos.
- Dificultad respiratoria.
- Tos.
- Problemas estomacales, como reflujo ácido, vómitos, sensación de pesadez, dolor y molestias abdominales, ardor de estómago, estreñimiento y flatulencia.
- Los análisis de sangre pueden indicar elevación de las enzimas hepáticas.
- Problemas cutáneos como picazón, irritación o enrojecimiento, sequedad o erupción.
- Dolor muscular o de las articulaciones.
- Debilidad o falta de energía.
- Dolor torácico.
- Quemaduras solares.

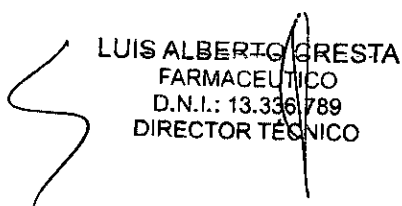
Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):


- Hinchazón de la cara, labios y/o lengua, dificultad para respirar o sibilancias.

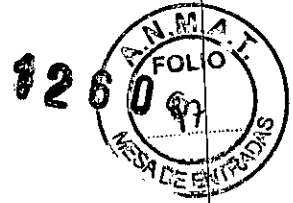
Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Los resultados de las pruebas de los análisis de sangre pueden presentar disminución de los leucocitos.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA



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 de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Esbriet® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. 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

- El principio activo es pirfenidona.
Cada cápsula dura contiene 267 mg de pirfenidona.
- Los demás componentes son:
Masa de relleno de la cápsula:
Croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina, povidona K29/32, estearato de magnesio y agua purificada.
Cuerpo de la cubierta de la cápsula:
Dióxido de titanio (E171) y gelatina.
Tapa de la cubierta de la cápsula:
Dióxido de titanio (E171) y gelatina.
Tinta de impresión:
Goma laca, alcohol n-butílico, alcohol isopropílico, óxido de hierro negro (E172), óxido de hierro rojo (E172), propilenglicol, óxido de hierro amarillo (E172) e hidróxido de amonio.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.

 LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

 ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA

1260



Aspecto del producto y contenido del envase

Las cápsulas duras de Esbriet tienen un cuerpo opaco de color blanco y una tapa opaca de color blanco, con la impresión en tinta marrón. Las cápsulas contienen un polvo de color blanco o amarillo pálido.

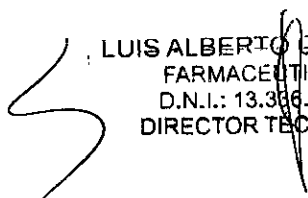
Frasco de 250 ml, de HDPE de color blanco y cierre de seguridad a prueba de niños.


Contenido: 270 cápsulas duras.

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.

Fecha de última revisión: Septiembre 2016.
RI+EMA+Shpe+CDS: 7.0P.

Revisión Septiembre 2016: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.366.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
'APODERADA'