República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-1188-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 10 de Febrero de 2023

Referencia: EX-2022-45680922-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-45680922-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ESBRIET / PIRFENIDONA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, PIRFENIDONA 801 mg; aprobado por Certificado N° 57.933.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97, Circular Nº 004/13.

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 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 Nº 1.490/92 y sus modificatorios.

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: CAPSULA DURA, PIRFENIDONA 801 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-03737419-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-03737254-APN-DERM#ANMAT.

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, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-45680922-APN-DGA#ANMAT

Jfs

mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.02.10 17:27:05 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.10 17:27:10 -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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de pirfenidona no ha sido totalmente establecido. Sin embargo, los datos disponibles indican que pirfenidona tiene propiedades tanto antifibróticas como antiinflamatorias en una serie 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-1β), 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 al día durante un mínimo de 72 semanas. 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 que recibieron 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 ≥ 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).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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*).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 ± 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 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 $C_{máx}$ (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.

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 $C_{máx}$ (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 $C_{máx}$ 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 de pirfenidona 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.

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 duras de 267 mg) en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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**	**$ABC_{0-\infty}$ (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[a] (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[b] (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[c] (67,4) 150 (123 – 248)

$ABC_{0-\infty}$ = Área bajo la curva concentración-tiempo de cero a infinito.
[a] Valor de p versus normal = 1,00 (comparaciones por pares con *Bonferroni*).
[b] Valor de p versus normal = 0,009 (comparaciones por pares con *Bonferroni*).
[c] 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)*.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 (≥ 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.

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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 2.403 mg/día durante un período de 14 días de la siguiente manera:

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

La dosis diaria de mantenimiento recomendada de Esbriet es de 801 mg tres veces al día con alimentos un total de 2403 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 pirfenidona 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 pirfenidona a 801 mg al 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 médico.

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 pirfenidona o suspender el tratamiento siguiendo las indicaciones mencionadas en *Precauciones y advertencias.*

Poblaciones especiales

Población pediátrica
El uso de Esbriet en la población pediátrica para la indicación de FPI no es relevante.

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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

El tratamiento con Esbriet no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal *(véanse Contraindicaciones; 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 (ClCr 30 - 50 ml/min). No se recomienda el tratamiento con Esbriet en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 30ml/min) o enfermedad renal terminal que requiera diálisis *(véanse Contraindicaciones y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinétias).*

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

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes *(véase Composición).*
- 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 (ClCr < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis *(véanse Posología y formas de administración y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).*

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Precauciones y advertencias

Función hepática

Se ha observado frecuentemente un aumento de las transaminasas en pacientes tratados con Esbriet. Se debe monitorizar 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 el paciente presenta un aumento de las transaminasas entre > 3 y <5 veces el LSN sin aumento de la bilirrubina y sin síntomas o signos de daño hepático inducido por el fármaco después de iniciar el tratamiento con Esbriet, se deben descartar otras causas y se debe vigilar de cerca al paciente. Se deberá considerar la suspensión del tratamiento con otros medicamentos asociados con toxicidad hepática. 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 es que el paciente la tolera.

Daño hepático inducido por el fármaco

Con poca frecuencia, los aumentos de la AST y la ALT se asociaron con aumentos concomitantes de bilirrubina. En el periodo de poscomercialización se han notificado casos de daño hepático grave inducido por el fármaco, incluidos casos aislados con desenlace mortal *(véase Reacciones adversas).*

Además de la monitorización habitual recomendada de la función hepática, se debe realizar con inmediatez una evaluación clínica y monitorizar la función hepática en pacientes que muestren síntomas que puedan indicar daño hepático, como fatiga, anorexia, molestias en hipocondrio derecho del abdomen, coluria o ictericia.
Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas ≤ 5 veces el LSN, acompañadas de hiperbilirrubinemia o signos clínicos y síntomas indicativos de daño hepático, 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 de forma permanente y no volver a reanudarlo en ese paciente.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (es decir, clase B de Child-Pugh), la exposición a pirfenidona aumentó un 60%. Se recomienda precaución cuando se administre Esbriet a pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática de leve a moderada (es decir, clases A y B de Child-Pugh) debido a la posibilidad de una mayor exposición a pirfenidona.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2 *(véase Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades farmacológicas – Propiedades farmacocinéticas).* Esbriet no se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática grave, por lo que no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave *(véase Contraindicaciones).*

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).*

Reacciones cutáneas graves

El síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden poner en riesgo la vida o ser mortales, se han notificado después de la comercialización en asociación con el tratamiento con Esbriet. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, Esbriet debe retirarse inmediatamente. Si el paciente ha desarrollado SJS o NET con el uso de Esbriet, el tratamiento con Esbriet no debe reiniciarse y debe suspenderse permanentemente.

Angioedema/Anafilaxia

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. También se han recibido notificaciones de reacciones anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que desarrollen signos o síntomas de angioedema o de reacciones alérgicas graves después de la administración de Esbriet deben suspender inmediatamente el tratamiento. Los pacientes con angioedema o reacciones alérgicas graves se deben tratar de acuerdo con las normas asistenciales. Esbriet no se debe utilizar en quienes tengan antecedentes de angioedema o hipersensibilidad debido a Esbriet *(véase Contraindicaciones).*

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 considera que la pérdida de peso tiene relevancia clínica.

Hiponatremia

Se ha descrito hiponatremia en pacientes tratados con Esbriet *(véase Reacciones adversas)*. Como los síntomas de la hiponatremia pueden ser sutiles y estar enmascarados por la presencia de morbilidades concomitantes, se recomienda un seguimiento regular de los parámetros de laboratorio relevantes, especialmente en presencia de signos y síntomas asociados, tales como náuseas, dolor de cabeza o mareos.

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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Fluvoxamina 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 el tratamiento con Esbriet y durante todo el tiempo que dure éste, puesto que reduce el *clearance* de pirfenidona. Durante el tratamiento con 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 pirfenidona 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. Suspenda el tratamiento con Esbriet 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 pirfenidona 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).

Se recomienda especial precaución cuando se administren inhibidores de CYP1A2 conjuntamente con inhibidores potentes de una o más de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de pirfenidona, como CYP2C9 (p. ej. amiodarona, fluconazol), 2C19 (p. ej. cloranfenicol) y 2D6 (p. ej. 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 pirfenidona. 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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%), disminución del apetito (20,7 % frente al 8,0%), 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 (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)], frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)] se presentan en orden decreciente de gravedad.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas
Frecuentes	Infección de las vías urinarias
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes	Agranulocitosis[1]
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Angioedema[1]
Frecuencia no conocida	Anafilaxia[1]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Pérdida de peso, disminución del apetito
Poco frecuentes	Hiponatremia[1]
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea, mareos
Frecuentes	Somnolencia, disgeusia, letargo
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Disnea, Tos
Frecuentes	Tos productiva
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Dispepsia, náuseas, diarrea, enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, estreñimiento
Frecuentes	Distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar de estómago, gastritis, flatulencia
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Aumento de ALT, aumento de AST, aumento de gamma glutamil transferasa
Poco frecuentes	Aumento de la bilirrubina sérica total en combinación con aumentos de la ALT y AST1; Daño hepático inducido por el fármaco[2]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción
Frecuentes	Reacción por fotosensibilidad, prurito, eritema, sequedad de piel, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica
Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson[1]; necrólisis epidérmica tóxica[1]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Artralgia
Frecuentes	Mialgia

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Cansancio
Frecuentes	Astenia, dolor torácico no cardíaco
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	Quemaduras solares

1. Identificado a través de farmacovigilancia poscomercialización.
2. Casos de daño hepático grave inducido por el fármaco, incluidos casos con desenlace mortal, se han identificado a través de farmacovigilancia poscomercialización *(Véase Contraindicaciones y Precauciones y advertencias)*.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Disminución del apetito

Durante los ensayos clínicos pivotales, los casos de disminución del apetito fueron fácilmente manejables y generalmente no se asociaron con secuelas significativas. Con poca frecuencia, los casos de disminución del apetito fueron asociados a pérdida de peso significativa y requirieron intervención médica.

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***.

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:
https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos o llamar a ANMAT
responde al 0800-333-1234"

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Presentación

Comprimidos recubiertos con 801 mg envase con 90

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

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

Por: Delpharm Milano S.R.L.,
Segrate, Italia

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: Lucas Marletta Fraile, Farmacéutico

Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de última revisión: Abril 2022.
RI+EMA[EMA-PSUSA2435-202102]+CDS: 9.0C+ CDS 10.0 C).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-03737419-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 10 de Enero de 2023

Referencia: EX-2022-45680922- ROCHE - Prospectos - Certificado N57.933

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.10 15:20:05 -03:00

Analia Claudia Sabattini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.10 15:20:05 -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 o farmacéutico.
- 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 necesita saber antes de empezar a tomar Esbriet
3. Cómo tomar 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el tratamiento de Esbriet. Deje de tomar Esbriet y busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves *(véase Sección 4: Posibles reacciones adversas).*

Esbriet puede causar problemas graves de hígado. Algunos casos han sido mortales. 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 período de lactancia o lo tiene previsto, hable con su médico o farmacéutico 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.

Esbriet contiene sodio

Esbriet contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "libre de sodio".

3. CÓMO TOMAR 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 o farmacéutico. En caso de duda, consúltelo nuevamente a su médico o farmacéutico.

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 (1 comprimido amarillo), 3 veces al día con alimentos (un total de 801 mg/día).

- Entre los días 8 y 14, tome una dosis de 534 mg (2 comprimidos amarillos) , 3 veces al día con alimentos (un total de 1.602 mg/día).

- A partir del día 15, tome una dosis de 801 mg (3 comprimidos amarillos o 1 comprimido marrón), 3 veces al día con alimentos (un total de 2.403 mg/día).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La dosis diaria de mantenimiento recomendada de Esbriet es de 801 mg (3 comprimidos amarillos o 1 comprimido marrón) tres veces al día con comida, un total de 2403 mg/día.

Trague los comprimidos enteros 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.

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, farmacéutico 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 o farmacéutico.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

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

Deje de tomar Esbriet e informe a su médico inmediatamente:

- Si experimenta hinchazón de la cara, los labios o la lengua, picazón, ronchas, 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, dolor en el lado superior derecho del área del estómago (abdomen), pérdida de apetito, sangrado o aparición de moretones más fácilmente de lo normal, o se siente cansado. Estos podrían ser signos de una función hepática anormal y puede indicar daño hepátco, el cual es una reacción adversa poco frecuente de Esbriet. Si experimenta manchas rojizas sin relieve, o manchas circulares en el tronco, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas erupciones cutáneas graves pueden ir precedidas de fiebre y síntomas similares a los de la gripe. Estos signos y síntomas pueden indicar síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.

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):*

- Infecciones de la garganta o de las vías respiratorias que llegan a los pulmones y/o sinusitis.
- Sensación de malestar (náuseas).
- Problemas de estómago, como reflujo ácido, vómitos y estreñimiento.
- Diarrea.
- Indigestión o pesadez estomacal.
- Pérdida de peso.
- Disminución del apetito.
- Dificultad para dormir.
- Cansancio.
- Mareos.
- Dolor de cabeza.
- Dificultad para respirar.
- Tos.
- Dolor de las articulaciones.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

- Infecciones de la vejiga.
- Somnolencia.
- Alteración del gusto.
- Problemas de estómago, como sensación de pesadez, dolor y molestias abdominales, ardor de estómago y flatulencias.
- Los análisis de sangre pueden indicar elevación de las enzimas hepáticas.
- Reacciones cutáneas ante la exposición al sol o el uso de lámparas de rayos UVA.
- 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):*

- Niveles bajos de sodio en la sangre. Esto puede causar dolor de cabeza, mareos, confusión, debilidad, calambres musculares o náuseas y vómitos.
- Los resultados de las pruebas de los análisis de sangre pueden presentar disminución de los leucocitos.

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***.

"Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos
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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.
- 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 2022.
RI+EMA[EMA-PSUSA2435-202102]+CDS: 9.0C+ CDS 10.0 C).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-03737254-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 10 de Enero de 2023

Referencia: EX-2022-45680922- ROCHE - inf pacientes - Certificado N57.933.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.10 15:19:53 -03:00

Analia Claudia Sabattini
Profesional de la Salud
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.10 15:19:53 -03:00