



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-2125-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 21 de Marzo de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000013-18-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000013-18-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma EPICARIS S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma EPICARIS S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial PIRFENIDONA EPICARIS y nombre/s genérico/s PIRFENIDONA , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma EPICARIS S.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 07/02/2022 15:07:12, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 07/02/2022 15:07:12, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 11/01/2018 15:32:32, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 07/02/2022 15:07:12 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma EPICARIS S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 07/02/2022 15:07:12 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan

de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000013-18-2

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.03.21 12:00:15 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE ROTULO
PIRFENIDONA EPICARIS
PIRFENIDONA 267 mg
Capsulas
Uso Oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Formula cualicuantitativa :

Pirfenidona	267,0 mg
Croscarmelosa sodica	10,0 mg
Celulosa Microcristalina pH 102	36,0 mg
Povidona K30	9,0 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

Contenido: 21 capsulas

Conservación: Debe mantenerse a temperatura ambiente entre 15 y 30 ° C, en ausencia de luz, en su envase original

Lote Nro.:

Vencimiento

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo supervisión médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica.”

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y acondicionado en: **Olascoaga 951, Neuquén**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud certificado N°

Dirección Técnica: ZIGMUD VEGIERSKI farmacéutico MN 8230

LABORATORIO EPICARIS S.A.

UNANUE 6477 C.A.B.A

PROYECTO DE ROTULO
PIRFENIDONA EPICARIS
PIRFENIDONA 267 mg
Capsulas
Uso Oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Formula cualicuantitativa :

Pirfenidona	267,0 mg
Croscarmelosa sodica	10,0 mg
Celulosa Microcristalina pH 102	36,0 mg
Povidona K30	9,0 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

Contenido: 63 capsulas

Conservación: Debe mantenerse a temperatura ambiente entre 15 y 30 ° C, en ausencia de luz, en su envase original

Lote Nro.:

Vencimiento

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo supervisión médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica.”

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y acondicionado en: **Olascoaga 951, Neuquén**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud certificadoN°

Dirección Técnica: ZIGMUD VEGIERSKI farmacéutico MN 8230

LABORATORIO EPICARIS S.A.

UNANUE 6477 C.A.B.A

PROYECTO DE ROTULO
PIRFENIDONA EPICARIS
PIRFENIDONA 267 mg
Capsulas
Uso Oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Formula cualicuantitativa :

Pirfenidona	267,0 mg
Croscarmelosa sodica	10,0 mg
Celulosa Microcristalina pH 102	36,0 mg
Povidona K30	9,0 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

Contenido: 180 capsulas

Conservación: Debe mantenerse a temperatura ambiente entre 15 y 30 ° C, en ausencia de luz, en su envase original

Lote Nro.:

Vencimiento

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo supervisión médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica.”

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y acondicionado en: **Olascoaga 951, Neuquén**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud certificadoN°

Dirección Técnica: ZIGMUD VEGIERSKI farmacéutico MN 8230

LABORATORIO EPICARIS S.A.

UNANUE 6477 C.A.B.A



PROYECTO DE ROTULO
PIRFENIDONA EPICARIS
PIRFENIDONA 267 mg
Capsulas
Uso Oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Formula cualicuantitativa :

Pirfenidona	267,0 mg
Croscarmelosa sodica	10,0 mg
Celulosa Microcristalina pH 102	36,0 mg
Povidona K30	9,0 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

Contenido: 252 capsulas

Conservación: Debe mantenerse a temperatura ambiente entre 15 y 30 ° C, en ausencia de luz, en su envase original

Lote Nro.:

Vencimiento

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo supervisión médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica.”

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y acondicionado en: **Olascoaga 951, Neuquén**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud certificado N°

Dirección Técnica: ZIGMUD VEGIERSKI farmacéutico MN 8230

LABORATORIO EPICARIS S.A.

UNANUE 6477 C.A.B.A

PROYECTO DE ROTULO
PIRFENIDONA EPICARIS
PIRFENIDONA 267 mg
Capsulas
Uso Oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Formula cualicuantitativa :

Pirfenidona	267,0 mg
Croscarmelosa sodica	10,0 mg
Celulosa Microcristalina pH 102	36,0 mg
Povidona K30	9,0 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

Contenido: frasco con 270 capsulas

Conservación: Debe mantenerse a temperatura ambiente entre 15 y 30 ° C, en ausencia de luz, en su envase original

Lote Nro.:

Vencimiento

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo supervisión médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica.”

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y acondicionado en: **Olascoaga 951, Neuquén**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud certificadoN°

Dirección Técnica: ZIGMUD VEGIERSKI farmacéutico MN 8230

LABORATORIO EPICARIS S.A.

UNANUE 6477 C.A.B.A



Epicarís S.A.
CUIT 30606928692
Presidencia



Página 5 de 5

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO ESTUCHE

PIRFENIDONA EPICARIS

PIRFENIDONA 267 mg

Capsulas

Uso Oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Formula cualicuantitativa :

Cada capsula contiene :

Pirfenidona	267,0 mg
Croscarmelosa sodica	10,0 mg
Celulosa Microcristalina pH 102	36,0 mg
Povidona K30	9,0 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg
Contenido por capsula	
Azul brillante	0,157 mg
Dioxido de Titanio	0,2347 mg
Gelatina	97,7222 mg
Eritrosina E 127	0,0274 mg

Presentación: frasco con 270 cápsulas:

Conservación: Debe mantenerse a temperatura ambiente entre 15 y 30 ° C, en ausencia de luz, en su envase original

Lote Nro.:

Vencimiento

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo supervisión médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica.”

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE

SALUD CERTIFICADO N°:.....

Elaborado y acondicionado en: **Olascoaga 951, Neuquén**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Dirección Técnica: ZIGMUD VEGIERSKI farmacéutico MN 8230
LABORATORIO EPICARIS S.A.
UNANUE 6477 C.A.B.A



VEGIERSKI Zigmud
CUIL 20937010177



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Página 2 de 2

Prospecto: Información para el usuario

PIRFENIDONA EPICARIS 267 mg

Pirfenidona

Capsulas uso oral

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a 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 que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Cada capsula contiene :

Pirfenidona	267,0 mg
Croscarmelosa sodica	10,0 mg
Celulosa Microcristalina pH 102	36,0 mg
Povidona K30	9,0 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg
Contenido por capsula	
Azul brillante	0,157 mg
Dioxido de Titanio	0,2347 mg
Gelatina	97,7222 mg
Eritrosina E 127	0,0274 mg

Contenido del prospecto:

1. Qué es PIRFENIDONA EPICARIS y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar PIRFENIDONA EPICARIS
3. Cómo tomar PIRFENIDONA EPICARIS
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de PIRFENIDONA EPICARIS
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es PIRFENIDONA EPICARIS y para qué se utiliza

PIRFENIDONA EPICARIS contiene el principio activo pirfenidona y se utiliza para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) de 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 hace que resulte difícil respirar profundamente. En estas circunstancias, a los pulmones les cuesta funcionar correctamente. PIRFENIDONA EPICARIS ayuda a reducir las cicatrices y la hinchazón de los pulmones, y le ayuda a respirar mejor.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar PIRFENIDONA EPICARIS

No tome PIRFENIDONA EPICARIS

- si es alérgico a pirfenidona o a alguno de los demás componentes de este medicamento .
- si ha tenido previamente angioedema con pirfenidona, incluyendo síntomas como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que puede estar asociado con dificultad para respirar o sibilancias
- 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 tiene una enfermedad renal grave o terminal que precise diálisis.

Si algo de lo anterior se cumple en su caso, no tome PIRFENIDONA EPICARIS. Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar PIRFENIDONA EPICARIS

- Puede presentar una mayor sensibilidad a la luz solar (reacción de fotosensibilidad) cuando tome PIRFENIDONA EPICARIS. Evite el sol (también las lámparas de rayos UVA) mientras esté tomando PIRFENIDONA EPICARIS. Utilice diariamente una crema de protección solar y cúbrase los brazos, las piernas y la cabeza para reducir la exposición a la luz solar (ver Posibles efectos adversos).
- No debe tomar otros medicamentos, como antibióticos del grupo de las tetraciclinas (p. ej. 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 de leves a moderados.
- Debe abstenerse de fumar antes y durante el tratamiento con PIRFENIDONA EPICARIS. El tabaco puede reducir el efecto de PIRFENIDONA EPICARIS.
- PIRFENIDONA EPICARIS puede causar mareo y cansancio. Tenga cuidado si tiene que realizar actividades que le exijan atención y coordinación.
- PIRFENIDONA EPICARIS puede causar pérdida de peso. Su médico le vigilará el peso mientras esté tomando este medicamento.

PIRFENIDONA EPICARIS puede causar problemas graves de hígado. Algunos casos han sido mortales. Tendrá que hacerse un análisis de sangre antes de empezar a tomar PIRFENIDONA EPICARIS, 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 estos análisis de sangre periódicamente durante todo el tiempo que esté tomando PIRFENIDONA EPICARIS.

Niños y adolescentes

No administre PIRFENIDONA EPICARIS a niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y PIRFENIDONA EPICARIS

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

Esto es especialmente importante si está tomando los siguientes medicamentos, ya que pueden alterar el efecto de PIRFENIDONA EPICARIS.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar los efectos secundarios de PIRFENIDONA EPICARIS:

- enoxacina (un tipo de antibiótico)
- ciprofloxacino (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 PIRFENIDONA EPICARIS:

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

Toma de PIRFENIDONA EPICARIS con alimentos y bebidas

No beba zumo de pomelo mientras esté tomando este medicamento. El zumo de pomelo puede hacer que PIRFENIDONA EPICARIS no funcione correctamente.

Embarazo y lactancia

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

Si está en periodo de lactancia o lo tiene previsto, hable con su médico o farmacéutico antes de tomar PIRFENIDONA EPICARIS. Como no se sabe si PIRFENIDONA EPICARIS 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 y uso de máquinas

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

PIRFENIDONA EPICARIS contiene sodio

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

3. Cómo tomar PIRFENIDONA EPICARIS

El tratamiento con PIRFENIDONA EPICARIS 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 este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

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

- durante los primeros 7 días, tome una dosis de 267 mg , 3 veces al día con alimentos (un total de 801 mg/día)
- entre los días 8 y 14, tome una dosis de 534 mg ,3 veces al día con alimentos (un total de 1.602 mg/día)
- a partir del día 15 (mantenimiento), tome una dosis de 801 mg, 3 veces al día con alimentos (un total de 2.403 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada de PIRFENIDONA EPICARIS es de 801 mg tres veces al día con comida, un total de 2403 mg/día.

Trague las capsulas enteras con agua, durante o después de una comida para reducir el riesgo de efectos secundarios como náuseas (sensación de malestar) y mareo. 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 de estómago, reacciones cutáneas a la luz solar o a lámparas de rayos UVA, o cambios significativos en las enzimas hepáticas.

Si toma más PIRFENIDONA EPICARIS del que debe

Acuda a su médico, farmacéutico o departamento de urgencias del hospital más cercano inmediatamente si toma más Capsulas de los que debiera, y lleve consigo su medicación.

Si olvidó tomar PIRFENIDONA EPICARIS

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 Capsulas al día de los que correspondan a su dosis diaria recetada.

Si interrumpe el tratamiento con PIRFENIDONA EPICARIS

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

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar PIRFENIDONA EPICARIS e informe a su médico inmediatamente

- Si experimenta hinchazón de la cara, los labios o la lengua, picor, ronchas, dificultad para respirar o sibilancias, o sensación de desmayo, los cuales son signos de angioedema, una reacción alérgica grave o anafilaxia.

- Si observa que tiene los ojos o la piel de color amarillo u orina oscura, y posiblemente acompañado por picor de la piel, dolor en el lado superior derecho del área del estómago (abdomen), pérdida de apetito, sangrado o aparición de moratones más fácilmente de lo normal, o se siente cansado. Estos podrían ser signos de función hepática anormal y puede indicar daño hepático, el cual es un efecto adverso poco frecuente de PIRFENIDONA EPICARIS.

Otros posibles efectos adversos son

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico.

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

- reacciones cutáneas tras la exposición al sol o el uso de lámparas de rayos UVA
- sensación de malestar (náuseas)
- cansancio
- diarrea
- indigestión o pesadez de estómago
- 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 de estómago, como reflujo ácido, vómitos, sensación de pesadez, dolor y molestias abdominales, ardor de estómago, estreñimiento y flatulencia
- los análisis de sangre pueden indicar aumento de las enzimas hepáticas
- problemas cutáneos como picor, irritación o enrojecimiento, sequedad, erupción
- dolor muscular, dolor de las articulaciones
- debilidad o falta de energía
- dolor torácico
- quemaduras solares.

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

Niveles bajos de sodio en la sangre. Esto puede causar dolor de cabeza, mareos, confusión, debilidad, calambres musculares o náuseas y vómitos.

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.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. . Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de PIRFENIDONA EPICARIS

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco, en el blíster y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Conservación

Debe mantenerse a temperatura ambiente entre 15 y 30 ° C, en ausencia de luz, en su envase original

Presentación

Envases conteniendo 270 capsulas

Código ATC: L04AX05

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica...”

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y acondicionado en: **Olascoaga 951, Neuquén**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud certificado N°

Dirección Técnica: ZIGMUD VEGIERSKI farmacéutico MN 8230

LABORATORIO EPICARIS S.A.

UNANUE 6477 C.A.B.A

Fecha última revisión...../...../.....



VEGIERSKI Zigmud
CUIL 20937010177



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

PIRFENIDONA EPICARIS

PIRFENIDONA 267 mg

Cápsulas

Uso Oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Formula cualicuantitativa :

Cada cápsula contiene:

Pirfenidona	267,0 mg
Croscarmelosa sodica	10,0 mg
Celulosa Microcristalina pH 102	36,0 mg
Povidona K30	9,0 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg
Contenido por capsula	
Azul brillante	0,157 mg
Dioxido de Titanio	0,2347 mg
Gelatina	97,7222 mg
Eritrosina E 127	0,0274 mg

ACCION TERAPEUTICA

Inmunosupresor. Antifibrótico, Antiinflamatorio

INDICACIONES Y USO

Está indicado en adultos para el tratamiento de Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) leve a moderada

FARMACOLOGIA CLINICA

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción El mecanismo de acción de la pirfenidona no se conoce bien todavía. Sin embargo, los datos disponibles indican que la 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-1 β), habiéndose demostrado que la pirfenidona reduce la acumulación de células inflamatorias en respuesta a diversos estímulos.

La 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 Pirfenidona se ha estudiado en tres estudios en fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlado con placebo, en pacientes con FPI. Dos de los estudios en fase 3 (PIPF-004 y PIPF-006) fueron multinacionales, y el tercero (SP3) se realizó en Japón.

Los estudios PIPF-004 y PIPF-006 compararon el tratamiento con 2.403 mg/día de Pirfenidona frente a placebo. Los estudios 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 en los dos estudios 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 Pirfenidona (N=174) que en

los que recibieron placebo (N=174; p=0,001; ANCOVA por rangos). En los primeros, el tratamiento con Pirfenidona 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 Pirfenidona y en el 35% de los que recibieron placebo (Tabla 1).

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 (35%)
Disminución menor del 10%	97 (56%)	90 (52%)
Ninguna disminución (variación en la CVF $\geq 0\%$)	42 (24%)	24 (14%)

Aunque no se observó ninguna diferencia entre el grupo de Pirfenidona y el de placebo en cuanto a la variación en el resultado obtenido en la prueba de la distancia caminada en seis minutos (DC6M) entre el momento basal y la semana 72 según el análisis ANCOVA por rangos, en un análisis ad hoc la distancia DC6M fue ≥ 50 metros en el 37% de los pacientes que recibieron Pirfenidona, frente al 47% de los que recibieron placebo.

En el estudio PIPF-006, el tratamiento con Pirfenidona (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). Ahora bien, el tratamiento con Pirfenidona sí redujo

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 Pirfenidona y el 27% de los que recibieron 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 $\geq 0\%$)	44 (26%)	38 (22%)

En este estudio, la distancia DC6M se redujo significativamente menos con Pirfenidona 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 DC6M se redujo ≥ 50 metros en el 33% de los pacientes que recibieron Pirfenidona y en el 47% de los que recibieron placebo.

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

En el tercer 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).

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

La administración de Pirfenidona con alimentos reduce considerablemente la Cmax (en un 50%) y tiene un efecto menor en el AUC que cuando se administra en ayunas. Tras la administración oral de una dosis única de 801 mg a voluntarios adultos sanos de más edad (50-66 años) en condiciones posprandiales, la velocidad de absorción de la pirfenidona disminuyó, mientras que el AUC en condiciones posprandiales fue aproximadamente igual al 80-85% del AUC en ayunas. La incidencia de acontecimientos 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 Pirfenidona con alimentos para reducir la incidencia de náuseas y mareos.

La biodisponibilidad de la pirfenidona no se ha determinado en el ser humano.

Distribución

La 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 la pirfenidona en los tejidos es modesta.

Biotransformación

Los estudios metabólicos *in vitro* con microsomas hepáticos indican que aproximadamente el 48% de la pirfenidona es metabolizada principalmente por CYP1A2 y que otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1,

contribuyen menos del 13%. En los estudios *in vitro* e *in vivo* realizados hasta la fecha no se ha detectado ninguna actividad del metabolito principal (5-carboxi-pirfenidona), ni siquiera en concentraciones o dosis muy por encima de las asociadas a la actividad de la propia pirfenidona.

Eliminación

El aclaramiento de la pirfenidona por vía oral parece ser pobremente saturable. En un estudio de dosis múltiples y determinación de dosis realizado en adultos sanos de más edad, se administraron dosis de entre 267 mg y 1.335 mg tres veces al día y el aclaramiento medio disminuyó en casi el 25% por encima de una dosis de 801 mg tres veces al día. Tras la administración de una dosis única de pirfenidona en adultos sanos de más edad, la semivida de eliminación aparente terminal fue de aproximadamente 2,4 horas. Aproximadamente el 80% de la dosis de pirfenidona administrada por vía oral se elimina en la orina en las 24 horas siguientes a su administración. La mayor parte de la 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 la pirfenidona.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Se comparó la farmacocinética de la pirfenidona y del metabolito 5-carboxi-pirfenidona en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y en sujetos con función hepática normal.

Los resultados indicaron un aumento medio del 60% en la exposición a pirfenidona después de administrar una dosis única de 801 mg de pirfenidona (3 cápsulas de 267 mg) en pacientes con insuficiencia hepática moderada. La pirfenidona debe utilizarse con precaución en pacientes 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.

Pirfenidona está contraindicado en la insuficiencia hepática grave y en la enfermedad hepática terminal.

Insuficiencia renal

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de la pirfenidona en sujetos con insuficiencia renal leve a grave, con respecto a los

sujetos con función renal normal. El compuesto original se metaboliza predominantemente a 5-carboxi-pirfenidona, y la farmacocinética de este metabolito está alterada en sujetos con insuficiencia renal moderada a grave. No obstante, la cantidad esperada de acumulación del metabolito en estado de equilibrio no es importante desde el punto de vista farmacodinámico, debido a que la semivida de eliminación terminal es de sólo 1-2 horas en estos sujetos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada que estén recibiendo pirfenidona. La pirfenidona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) o enfermedad renal terminal que requiere diálisis.

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 género o el tamaño corporal en la farmacocinética de la 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 a 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 observó un aumento de la incidencia de tumores hepáticos. Estos hallazgos hepáticos son compatibles con la inducción de las enzimas microsomales hepáticas, efecto que no se ha observado en los pacientes que reciben Pirfenidona . Estos hallazgos no se consideran relevantes para el ser humano.

En ratas hembras que recibieron 1.500 mg/kg al día, 37 veces la dosis humana de 2403 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 endocrino específico de la rata que no está presente en el ser humano.

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 al día) ni en conejos (300 mg/kg al día). En animales, la pirfenidona y/o sus metabolitos atraviesan la placenta y pueden acumularse en el líquido amniótico. En ratas que recibieron dosis altas (≥ 450 mg/kg al día) se observó una prolongación del ciclo estrogénico y una elevada incidencia de ciclos irregulares. En ratas que recibieron dosis altas (≥ 1.000 mg/kg al día) se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal. Los estudios realizados en ratas lactantes indican que la pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche y pueden acumularse en ella.

La 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, la pirfenidona dio positivo en un ensayo fotoclastogénico realizado en células de pulmón de hámster chino. En cobayas se observó fototoxicidad e irritación tras 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

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con PIRFENIDONA EPICARIS 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 al día durante un período de 14 días de la forma siguiente:

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

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

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2.403 mg/día.

Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con **PIRFENIDONA EPICARIS** durante 14 días consecutivos o más tiempo deben reiniciar el tratamiento 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

Efectos 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 **PIRFENIDONA EPICARIS** a 1-2 cápsulas (267 mg - 534 mg) 2 ó 3 veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según el paciente la vaya tolerando. Si los síntomas persisten, es posible que haya que indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante 1 ó 2 semanas hasta la remisión de los síntomas.

Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad: Si el paciente experimenta una reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad, se le debe recordar la recomendación de utilizar diariamente crema de protección solar y evitar la exposición al sol.

Se puede reducir la dosis de **PIRFENIDONA EPICARIS** a 3 cápsulas diarias (1 cápsula tres veces al día). Si persiste la erupción cutánea al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con **PIRFENIDONA EPICARIS** 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 intensa por fotosensibilidad, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico. Una vez que remita la erupción cutánea, podrá reanudar el tratamiento con **PIRFENIDONA EPICARIS** 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 EPICARIS** o suspender el tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 de edad o mayores

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 **PIRFENIDONA EPICARIS** 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. **PIRFENIDONA EPICARIS**

no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal, por lo que no debe utilizarse en pacientes con esos trastornos. 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 .

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No se recomienda el tratamiento con **PIRFENIDONA EPICARIS** en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis

Población pediátrica

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

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

PIRFENIDONA EPICARIS debe tragarse entero con agua y con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activo o a alguno de los excipientes,

- uso concomitante de fluvoxamina,
- Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal,
- Insuficiencia renal grave (CrCl <30 ml/min) o enfermedad renal terminal que requiera diálisis.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

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 Pirfenidona. Se deben realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con **PIRFENIDONA EPICARIS** , a intervalos mensuales durante los primeros 6 meses y posteriormente cada 3 meses .Si se produce una marcada elevación de las aminotransferasas hepáticas, se debe ajustar la dosis de **PIRFENIDONA EPICARIS** o suspender el tratamiento siguiendo las indicaciones anteriores. En pacientes con elevaciones confirmadas de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, puede que haya que realizar los siguientes ajustes de la 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 **PIRFENIDONA EPICARIS** se debe suspender cualquier medicamento que pueda interferir con el del estudio, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está médicamente indicado, se debe reducir o interrumpir la dosis de **PIRFENIDONA EPICARIS** . Cuando las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites

normales, se podrá aumentar de nuevo gradualmente la dosis de **PIRFENIDONA EPICARIS** hasta alcanzar la dosis diaria recomendada si es que 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 Pirfenidona LKM y no volver a reanudarlo en ese paciente.

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 **PIRFENIDONA EPICARIS** 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 Pirfenidona aumentó un 60%. Se recomienda precaución cuando se administre Pirfenidona 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. Pirfenidona no se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática grave, por lo que no se recomienda su administración a esos pacientes.

Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad

Durante el tratamiento con **PIRFENIDONA EPICARIS** 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 haya que ajustar la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento.

Mareos

Se ha descrito mareos en pacientes tratados con Pirfenidona . Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación 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 mediana de duración 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 Pirfenidona .

Cansancio

Se ha descrito cansancio en pacientes tratados con Pirfenidona. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o Coordinación

PRECAUCIONES/ADVERTENCIAS

Función hepática

- ▶ PIRFENIDONA EPICARIS está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.
- ▶ Durante el tratamiento con PIRFENIDONA EPICARIS se pueden producir elevaciones de las transaminasas séricas.
- ▶ Es necesario vigilar la función hepática antes del inicio del tratamiento con PIRFENIDONA EPICARIS y periódicamente después.
- ▶ Es necesaria una estrecha vigilancia de los pacientes que presenten elevación de las enzimas hepáticas, con el ajuste necesario de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Fotosensibilidad

- ▶ Los pacientes deben ser informados de que PIRFENIDONA EPICARIS se asocia a reacciones de fotosensibilidad y que tienen que tomarse medidas preventivas.
- ▶ Se recomienda a los pacientes que eviten o reduzcan la exposición a la luz solar directa (también 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 conocidos por producir fotosensibilidad.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La pirfenidona es metabolizada principalmente por CYP1A2. Los estudios metabólicos *in vitro* con microsomas hepáticos indican que aproximadamente el 48% de la Pirfenidona es metabolizada principalmente por CYP1A2 y que otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1, contribuyen menos del 13%. El consumo de zumo de pomelo se ha relacionado con la inhibición de CYP1A2 y debe evitarse durante el tratamiento con Pirfenidona.

Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2

En un estudio en fase 1, la administración conjunta de Pirfenidona. 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.

Pirfenidona. está contraindicado en pacientes que estén tomando también fluvoxamina Debe suspenderse el tratamiento con fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con Pirfenidona. y durante todo el tiempo que dure éste, puesto que reduce el aclaramiento 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 la pirfenidona (como CYP2C9, 2C19 y 2D6).

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 la pirfenidona, como CYP2C9 (p. ej., amiodarona, fluconazol), 2C19 (p. ej., cloranfenicol) y 2D6 (p. ej., fluoxetina, paroxetina).

Pirfenidona debe utilizarse con precaución en pacientes que estén tomando otros inhibidores moderados o potentes de CYP1A2 (como ciprofloxacino, amiodarona o propafenona).

Tabaco e inductores de CYP1A2

Un estudio de interacción en fase 1 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 aclaramiento del medicamento y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Pirfenidona. 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 uso concomitante de inductores moderados de CYP1A2 (como el omeprazol) puede, en teoría, 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 la Pirfenidona (como la rifampicina) puede producir un marcado descenso de las concentraciones plasmáticas de pirfenidona. Esos otros medicamentos deben evitarse en la medida de lo posible.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

En animales, la 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 Pirfenidona durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la 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

No se puede excluir un riesgo para el lactante.

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

Fertilidad

No se han observado efectos perjudiciales para la fertilidad en los estudios preclínicos

REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de Pirfenidona se ha evaluado en estudios clínicos realizados en 1.345 voluntarios sanos y pacientes.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia ($\geq 10\%$) durante la experiencia del estudio clínico que comparó Pirfenidona a la dosis de 2.403 mg/día con placebo fueron, respectivamente, las siguientes: náuseas (32,8% frente al 13,3%), erupción cutánea (28,7% frente al 8,6%), cansancio (22,3% frente al 13,3%), diarrea (21,7% frente al 13,5%), dispepsia (16,8% frente al 5,5%), y reacción por fotosensibilidad (12,2% frente al 1,7%).

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

En la Tabla 3 se recogen las reacciones adversas notificadas con una frecuencia igual o superior al 2% en 345 pacientes que recibieron Pirfenidona a la dosis recomendada de 2.403 mg/día en dos estudios fundamentales en fase 3. Las reacciones adversas se ordenan por la clasificación de órganos y sistemas y, dentro de cada categoría de frecuencia [*Muy frecuentes* ($\geq 1/10$), *Frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)], se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3 Reacciones adversas ordenadas por frecuencia y clasificación de órganos del sistema MedDRA	
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección de las vías respiratorias altas; infección de las vías urinarias
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes:	Pérdida de peso; anorexia; pérdida de apetito
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Mareo, dolor de cabeza, somnolencia, disgeusia
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Disnea, tos, tos productiva
Trastornos gastrointestinales	
Muy Frecuentes:	Dispepsia, náuseas, diarrea
Frecuentes:	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar de estómago, gastritis, estreñimiento, flatulencia
Trastornos hepatobiliares	

Frecuentes:	Elevación de ALT, elevación de AST, elevación de gamma glutamil transferasa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy Frecuentes:	Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad
Frecuentes:	Prurito, eritema, sequedad de piel, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Mialgia, artralgia
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

SOBREDOSIFICACION

Existe una experiencia clínica limitada con las sobredosis. Se administraron varias dosis de Pirfenidona hasta un total de 4.806 mg/día en forma de seis cápsulas de 267 mg tres veces al 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 reacciones adversas observadas con más frecuencia con la 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 Ricardo Gutiérrez: (011) 962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 654-6648/658-7777.

Conservación

Debe mantenerse a temperatura ambiente entre 15 y 30 ° C, en ausencia de luz, en su envase original

Presentación

Envases conteniendo 270 capsulas

Código ATC: L04AX05

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica...”

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y acondicionado en: **Olascoaga 951, Neuquén**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud certificado N°

Dirección Técnica: ZIGMUD VEGIERSKI farmacéutico MN 8230

LABORATORIO EPICARIS S.A.

UNANUE 6477 C.A.B.A

Fecha última revisión...../...../.....



VEGIERSKI Zigmud
CUIL 20937010177



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Página 19 de 19



23 de marzo de 2022

DISPOSICIÓN N° 2125

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59621

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000013-18-2**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

PIRFENIDONA 267 mg - CAPSULA DURA

669371



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

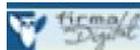
INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1





Buenos Aires, 23 DE MARZO DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 2125

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59621**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: EPICARIS S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 7058

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: PIRFENIDONA EPICARIS

Nombre Genérico (IFA/s): PIRFENIDONA

Concentración: 267 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
PIRFENIDONA 267 mg

Excipiente (s)
CROSCARMELOSA SODICA 10 mg POLVO
CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) 36 mg POLVO
POVIDONA (PVP K-30) 9 mg POLVO
ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg POLVO
AZUL BRILLANTE 0,157 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE TITANIO 0,2347 mg CÁPSULA
GELATINA 97,7222 mg CÁPSULA
ERITROSINA E 127 0,0274 mg CÁPSULA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: 7-9-18 CAPSULAS POR BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 270 CAPSULAS

270 CAPSULAS USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Presentaciones: 270 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 270

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AX05

Acción terapéutica: Inmunosupresor. Antifibrótico, Antiinflamatorio

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: en adultos para el tratamiento de Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) leve a moderada

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO AUSTRAL S.A	DI-2019-4749-APN-ANMAT#MSYDS	OLASCOAGA 951	NEUQUEN - NEUQUÉN	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO AUSTRAL S.A	DI-2019-4749-APN-ANMAT#MSYDS	OLASCOAGA 951	NEUQUEN - NEUQUÉN	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO AUSTRAL S.A	DI-2019-4749-APN-ANMAT#MSYDS	OLASCOAGA 951	NEUQUEN - NEUQUÉN	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000013-18-2



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA