



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

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-67335414-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2019-67335414-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASOFARMA S.A.I. y C. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ESGRINIL / PIRFENIDONA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS / PIRFENIDONA 267 mg - COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / PIRFENIDONA 801 mg; aprobada por Certificado N° 57.723.

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ASOFARMA S.A.I. y C. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ESGRINIL / PIRFENIDONA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS /

PIRFENIDONA 267 mg - COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / PIRFENIDONA 801 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-66823070-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-66823179-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.723, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

Expediente EX-2019-67335414-APN-DGA#ANMAT

DP

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.10.27 23:53:51 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.10.27 23:53:56 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO

### ESGRINIL PIRFENIDONA 267 mg, Cápsulas duras PIRFENIDONA 801 mg, Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

#### FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura, contiene:

Pirfenidona	267,000 mg
Celulosa microcristalina	209,000 mg
Croscarmelosa sódica	20,000 mg
Estearato de magnesio	4,000 mg
Colorante azul brillante (CI 42090)	0,0076 mg
Oxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,1411 mg
Dióxido de titanio	2,1606 mg
Gelatina	93,6907 mg

Cada comprimido recubierto, contiene:

Pirfenidona	801,0000 mg
Celulosa microcristalina	94,0000 mg
Dióxido de silicio coloidal	25,0000 mg
Croscarmelosa sódica	30,0000 mg
Povidona	45,0000 mg
Estearato de magnesio	5,0000 mg
Óxido de hierro rojo (CI 77491)	1,7000 mg
Óxido de hierro negro (CI 77499)	1,3000 mg
Opadry (*)	27,0000 mg

(\*) Componentes del opadry: alcohol polivinílico, dióxido de titanio (CI 77891), talco y polietilenglicol.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor

**Código ATC:** L04AX05

#### INDICACIONES

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

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Acción farmacológica**

El mecanismo de acción de pirfenidona no se conoce bien todavía. 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- $\alpha$ ) y la interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), habiéndose demostrado que pirfenidona reduce la acumulación de células inflamatorias en respuesta a diversos estímulos.

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

## **Farmacocinética**

### Absorción

La administración de las cápsulas de pirfenidona con alimentos reduce considerablemente la  $C_{max}$  (en un 50%) y tiene un efecto menor en el AUC que cuando se administra en ayunas. Después de la administración de dosis orales únicas de 801 mg de pirfenidona, en condiciones posprandiales, la velocidad de absorción de pirfenidona disminuye, mientras que el AUC en condiciones posprandiales es aproximadamente igual al 80 - 85% del AUC en ayunas.

El efecto de los alimentos en el AUC oral de pirfenidona es coherente entre las formulaciones de comprimidos y cápsulas. En comparación con el estado de ayuno, la administración con alimentos de cualquiera de las formulaciones reduce la  $C_{max}$  de pirfenidona, siendo esta reducción ligeramente inferior con el comprimido (en un 40%) que con las cápsulas (en un 50%).

La incidencia de acontecimientos adversos (náuseas y mareos) es menor en sujetos en condiciones postprandiales que en ayunas. Por consiguiente, se recomienda la administración de pirfenidona con alimentos para reducir la incidencia de náuseas y mareos.

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

### Distribución

Pirfenidona se une a proteínas plasmáticas humanas, principalmente a la albúmina sérica, de una manera independiente de la concentración. El porcentaje medio total de unión varía entre el 50% y el 58% a concentraciones plasmáticas de entre 1 a 100  $\mu\text{g/ml}$ . 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 mediante CYP1A2, y en menor proporción por otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1. 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 aclaramiento de pirfenidona por vía oral parece ser modestamente saturable. Con dosis múltiples entre 267 mg y 1.335 mg tres veces al día, el aclaramiento medio disminuye 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, la vida media de eliminación aparente terminal es 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 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

En la comparación de la farmacocinética de 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. Pirfenidona debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a 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 contraindicada en insuficiencia hepática grave y en enfermedad hepática terminal.

### 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 los sujetos con función renal normal. La sustancia original se metaboliza predominantemente a 5-carboxi-pirfenidona. El  $AUC_{0-\infty}$  medio (DE) de 5-carboxi-pirfenidona fue significativamente mayor en los grupos con insuficiencia renal moderada y grave 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.

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. Pirfenidona debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. El uso de pirfenidona está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) o enfermedad renal terminal que requiere diálisis..

La edad, el género, y el tamaño corporal no tienen efectos significativos sobre la farmacocinética de pirfenidona.

## **POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

### **Adultos**

Una vez iniciado el tratamiento, se debe aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de nueve cápsulas duras de 267 mg o tres comprimidos recubiertos de 801 mg al día durante un período de 14 días de la forma siguiente:

- Días 1 a 7: una cápsula dura (de 276 mg), tres veces al día (un total de 801 mg/día)
- Días 8 a 14: dos cápsulas duras (de 267 mg), tres veces al día (un total de 1.602 mg/día)
- A partir del día 15: tres cápsulas duras (de 267 mg) o 1 comprimido recubierto (de 801 mg), tres veces al día (un total de 2.403 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada de ESGRINIL es de 801 mg (3 cápsulas duras de 267 mg o 1 comprimido recubierto de 801 mg) tres veces al día, para alcanzar un total de 2403 mg/día. Las dosis deben ser tomadas con alimentos y a la misma hora todos los días.

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2.403 mg/día. Los pacientes no deben tomar 2 dosis al mismo tiempo para compensar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar más de 3 dosis por día.

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

Los pacientes que dejen de tomar ESGRINIL 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.

Si los pacientes experimentan reacciones adversas significativas (es decir, reacciones gastrointestinales, fotosensibilidad o erupción cutánea), considere reducciones o interrupciones temporales de la dosis de ESGRINIL para permitir la resolución de los síntomas.

#### 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 a 1-2 cápsulas duras (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 de leve a moderada 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 a 801 mg al día (1 cápsula dura de 267 mg tres veces al día). Si persiste la erupción cutánea al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con pirfenidona 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 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 dadas en “ADVERTENCIAS”.

### **Poblaciones especiales**

*Pacientes de edad avanzada:* No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores.

*Pacientes con insuficiencia hepática:* No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a 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 de leve

a moderada, por lo que se recomienda precaución cuando se administre el tratamiento con ESGRINIL en esta población. El tratamiento con ESGRINIL no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.

*Insuficiencia renal:* No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. ESGRINIL debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30-50 ml/min). No se recomienda el tratamiento con ESGRINIL en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis.

*Población pediátrica:* El uso de ESGRINIL en la población pediátrica para la indicación de FPI no es relevante.

### **Forma de administración**

Pirfenidona debe tragarse entero con agua y con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos.

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Antecedentes de angioedema con pirfenidona.
- Uso concomitante de fluvoxamina.
- Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.
- Insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis.

## **ADVERTENCIAS**

### **Función hepática**

Se han descrito elevaciones de la ALT y AST más de tres veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con pirfenidona. Rara vez esto se asoció con elevaciones concomitantes de la bilirrubina sérica total. Los aumentos de transaminasas fueron reversibles con la modificación de la dosis o la interrupción del tratamiento. Se deben realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con pirfenidona, 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 o suspender el tratamiento. 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  $\leq 5$  veces el LSN después de iniciar el tratamiento con pirfenidona, se debe suspender cualquier



medicamento que pueda interferir con el estudio, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está médicamente indicado, se debe reducir o interrumpir la dosis de pirfenidona. 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 hasta alcanzar la dosis diaria recomendada si es que el paciente la tolera.

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas  $\leq 5$  veces el LSN, acompañadas de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento con pirfenidona 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 pirfenidona 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 aumenta un 60%. Se recomienda precaución cuando se administre pirfenidona 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. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2 (ver “INTERACCIONES”). Pirfenidona no se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática grave, por lo que no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

Durante el tratamiento con pirfenidona 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 (FPS 50 o más) 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.

### **Angioedema**

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

## **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. 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.

## **Pérdida de peso**

Se ha descrito pérdida de peso en pacientes tratados con pirfenidona. El médico debe vigilar el peso del paciente y, cuando lo considere oportuno, recomendarle que aumenten la ingesta calórica si considera que la pérdida de peso tiene relevancia clínica.

## **PRECAUCIONES**

### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:**

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.

### Fluvoxamina e inhibidores de CYP1A2:

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.

El uso de 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 pirfenidona (como CYP2C9, 2C19 y 2D6).

Extrapolaciones *in vitro* e *in vivo* indican que los inhibidores potentes y selectivos de CYP1A2 (p. ej. enoxacina) tienen potencial para aumentar la exposición a pirfenidona en aproximadamente 2 a 4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de pirfenidona con un inhibidor potente y selectivo de CYP1A2, la dosis de pirfenidona debe reducirse a 801 mg al día (una cápsula de 267 mg, tres veces al día). Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados por si aparecieran reacciones adversas relacionadas con el

tratamiento con pirfenidona. Suspender el tratamiento con pirfenidona si fuera necesario.

La administración concomitante con ciprofloxacina (un inhibidor moderado de CYP1A2) aumenta la exposición a pirfenidona en un 81%. Si no se puede evitar utilizar ciprofloxacina en dosis de 750 mg dos veces al día, la dosis de pirfenidona debe reducirse a 1602 mg al día (dos cápsulas de 267 mg, tres veces al día). Controle a los pacientes de cerca cuando se usa ciprofloxacina en una dosis de 250 mg o 500 mg una o dos veces al día.

Pirfenidona debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con otros inhibidores moderados de CYP1A2 (p.ej. 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).

#### Tabaco e inductores de CYP1A2:

En un estudio donde se 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 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 pirfenidona (como rifampicina) puede producir un marcado descenso de las concentraciones plasmáticas de pirfenidona. Estos medicamentos deben evitarse en la medida de lo posible.

#### **Embarazo:**

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

En animales, pirfenidona y/o sus metabolitos atraviesan la placenta y pueden acumularse en el líquido amniótico. En ratas que recibieron dosis altas ( $\geq 1.000$  mg/kg al día), se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de pirfenidona 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 o sus metabolitos en la leche y la posible acumulación de pirfenidona o sus metabolitos en la leche. No se puede excluir el riesgo en 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.

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

Pirfenidona puede causar mareo 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.

**REACCIONES ADVERSAS**

En base a la información disponible y de dominio público, se tabulan (Tabla 1) las reacciones adversas notificadas con una frecuencia igual o superior al 2% en pacientes que recibieron pirfenidona a la dosis recomendada de 2.403 mg/día en los estudios clínicos y con el uso luego de su aprobación.

Las reacciones adversas se ordenan de acuerdo con la clasificación de órganos y sistemas y, dentro de cada categoría de frecuencia [Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )], se presentan en orden decreciente de gravedad.

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas; infección de las vías urinarias
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Rara	Agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia
	Frecuentes	Pérdida de peso, pérdida de apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareo, somnolencia, disgeusia, letargo
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
	Raros	Elevación de la bilirrubina sérica total en combinación con elevaciones de ALT y AST
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 conectivo	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

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas:**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: [fvigilancia@raffo.com.ar](mailto:fvigilancia@raffo.com.ar) o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Existe una experiencia clínica limitada con las sobredosis. Se administraron varias dosis de pirfenidona hasta una dosis total de 4.806 mg/día en forma de seis cápsulas de 267 mg tres veces 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 observadas con mayor frecuencia asociadas al uso de 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**  
TELÉFONO (011) 4962 6666/2247

**HOSPITAL POSADAS**  
TELÉFONO (011) 4654-6648/7777

**CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DELA PLATA**  
TELÉFONO (0221) 451-5555

**PRESENTACIÓN:**

**Esgrinil 267 mg x 180 cápsulas duras**  
Envase conteniendo 20 blísters conteniendo 9 cápsulas duras.

**Esgrinil 267 mg x 270 cápsulas duras**  
Envase conteniendo 30 blísters conteniendo 9 cápsulas duras.

**Esgrinil 801 mg x 84 comprimidos recubiertos**  
Envase conteniendo 4 blísters conteniendo 21 comprimidos recubiertos.

**Esgrinil 801 mg x 90 comprimidos recubiertos**  
Envase conteniendo 10 blísters conteniendo 9 comprimidos recubiertos.

**CONSERVACIÓN:**

Almacenar a temperatura ambiente entre 15°C y 30° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°: 57.723**

**LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.**

**DOMICILIO:** Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

**DIRECTORA TÉCNICA:** Claudia B. Benincasa, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:** Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
(ASOFARMA S.A.I. y C.).

Fecha de última revisión: 05/05/20



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

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-67335414 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.10.05 13:50:54 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.10.05 13:50:55 -03:00



## PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### ESGRINIL PIRFENIDONA 267 mg, Cápsulas duras PIRFENIDONA 801 mg, Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

#### Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dársele a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, 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.

#### Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es **ESGRINIL** y para qué se utiliza?
- 2- Antes de usar **ESGRINIL**
- 3- ¿Cómo utilizar **ESGRINIL**?
- 4- Posibles eventos adversos
- 5- Conservación del envase
- 6- Información adicional

#### 1. ¿QUÉ ES ESGRINIL Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

ESGRINIL 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 hace que resulte difícil respirar profundamente. En estas circunstancias, a los pulmones les cuesta funcionar correctamente. ESGRINIL ayuda a reducir las cicatrices y la hinchazón de los pulmones, y ayuda a respirar mejor.

#### 2. ANTES DE USAR ESGRINIL

## **No tome ESGRINIL**

- Si es alérgico a pirfenidona o a cualquiera 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 ESGRINIL. Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

### **Tenga especial cuidado:**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar ESGRINIL

- Puede presentar una mayor sensibilidad a la luz solar (reacción de fotosensibilidad) cuando tome ESGRINIL. Evite el sol (también las lámparas de rayos UVA) mientras esté tomando ESGRINIL.

Utilice diariamente una crema de protección solar y cúbrase los brazos, las piernas y la cabeza para reducir la exposición a la luz solar.

- 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 ESGRINIL. El tabaco puede reducir el efecto de ESGRINIL.
- ESGRINIL puede causar mareo y cansancio. Tenga cuidado si tiene que realizar actividades que le exijan atención y coordinación.

- **ESGRINIL** puede causar pérdida de peso. Su médico le vigilará el peso mientras esté tomando este medicamento.

Tendrá que hacerse un análisis de sangre antes de empezar a tomar **ESGRINIL**, 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 **ESGRINIL**.

**Tenga en cuenta que:**

- No debe administrar **ESGRINIL** a niños y adolescentes menores de 18 años.
- Debe informar a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado o pudiera tener que tomar otros medicamentos, inclusive los adquiridos sin receta, suplementos vitamínicos o productos naturales.

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

Los siguientes medicamentos pueden aumentar los efectos secundarios de **ESGRINIL**:

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

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

- Omeprazol (para el tratamiento de trastornos como indigestión, enfermedad por reflujo esofágico)
- Rifampicina (antibiótico).

No beba jugo de pomelo mientras esté tomando este medicamento. El jugo de pomelo puede hacer que **ESGRINIL** no funcione correctamente.

- Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de ESGRINIL 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 período de lactancia o lo tiene previsto, hable con su médico o farmacéutico antes de tomar ESGRINIL. Como no se sabe si ESGRINIL 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.
- No debe conducir ni manejar máquinas si se siente mareado o cansado después de tomar ESGRINIL.

### 3. ¿CÓMO UTILIZAR ESGRINIL?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento que reciba de su médico. 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 1 cápsula dura de 267 mg 3 veces al día (un total de 801 mg/día).
- Entre los días 8 y 14, tome 2 cápsulas duras de 267 mg (534 mg) 3 veces al día (un total de 1.602 mg/día).
- A partir del día 15, tome 3 cápsulas duras de 267 mg o un comprimido recubierto de 801 mg, 3 veces al día (un total de 2.403 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada de ESGRINIL es 3 cápsulas tres veces al día con comida, un total de 2403 mg/día.

Trague las cápsulas o comprimidos enteros 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 olvidó tomar ESGRINIL**

Si se olvida de tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Cada dosis se debe separar por un intervalo de 3 horas como mínimo.

No tome más cápsulas o comprimidos al día de las que correspondan a su dosis diaria recetada.

### **Si interrumpe el tratamiento con ESGRINIL**

No deje de tomar ESGRINIL salvo por indicación de su médico. Si por cualquier motivo deja de tomar ESGRINIL durante más de 14 días consecutivos, el médico reanudará su tratamiento con 1 cápsula dura de 267 mg 3 veces al día y lo aumentará gradualmente hasta 3 cápsulas duras de 267 mg o 1 comprimido recubierto de 801 mg 3 veces al día.

### **Si toma más ESGRINIL del que debe:**

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

#### **HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

#### **HOSPITAL A. POSADAS**

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

#### **CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA**

TELÉFONO: (0221) 451-5555

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

## **4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS**

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

Deje de tomar ESRINIL e informe a su médico inmediatamente

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

**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 elevación de las enzimas hepáticas
- Problemas cutáneos como picazón, irritación o enrojecimiento, sequedad, erupción
- Dolor muscular, dolor de las articulaciones
- Debilidad o falta de energía
- Dolor torácico
- Quemaduras solares.

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.

**Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico**

**Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:**

**<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

**O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: [fvigilancia@raffo.com.ar](mailto:fvigilancia@raffo.com.ar), o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.**

## **5. CONSERVACIÓN DEL ENVASE**

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y la caja.

## **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Composición de Esgrinil**

El principio activo es pirfenidona.

Cada cápsula dura contiene 267 mg de pirfenidona.

Los demás componentes son: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, colorante azul brillante (CI 42090), óxido de hierro amarillo (CI 77492), dióxido de titanio y gelatina.

Cada comprimido recubierto contiene 801 mg de pirfenidona.

Los demás componentes son: celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo (CI: 77491), óxido de hierro negro (CI: 77499), opadry (\*).

(\*) Componentes del opadry: alcohol polivinílico, dióxido de titanio (CI: 77891), talco y polietilenglicol.

### **Presentación:**

#### **Esgrinil 267 mg x 180 cápsulas duras**

Envase conteniendo 20 blísters conteniendo 9 capsulas duras.

#### **Esgrinil 267 mg x 270 cápsulas duras**

Envase conteniendo 30 blísters conteniendo 9 capsulas duras.

#### **Esgrinil 801 mg x 84 comprimidos recubiertos**

Envase conteniendo 4 blísters conteniendo 21 comprimidos recubiertos.

#### **Esgrinil 801 mg x 90 comprimidos recubiertos**

Envase conteniendo 10 blísters conteniendo 9 comprimidos recubiertos.

**ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°: 57.723**



**LABORATORIO:** ASOFARMA S.A.I. y C.

**DOMICILIO:** Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

**DIRECTORA TÉCNICA:** Claudia B. Benincasa, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:** Conesa N° 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
(ASOFARMA S.A.I. y C.).

Fecha de última revisión: 05/05/20



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

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-67335414 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.10.05 13:51:10 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.10.05 13:51:11 -03:00