

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar ESBRIET de manera segura y efectiva. Ver la información de prescripción completa para ESBRIET.

ESBRIET® (pirfenidona) cápsulas y comprimidos recubiertos, para uso oral
Aprobación inicial en EE. UU.: 2014

CAMBIOS MAYORES RECIENTES

Dosis y Administración (2.3) 02/2023
Advertencias y Precauciones (5.3) 02/2023

INDICACIONES Y USO

ESBRIET es una piridona indicada para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). (1)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Tomar con alimentos.
- Dosis recomendada: 801 mg tres veces al día (2403 mg/día). (2)
- Al inicio del tratamiento, la dosis diaria debe ajustarse hasta la dosis completa de 2403 mg/día durante un período de 14 días, de la siguiente manera:

Días de tratamiento	Dosis
Días 1 a 7	267 mg tres veces al día (801 mg/día)
Días 8 a 14	534 mg tres veces al día (1602 mg/día)
Días 15 en adelante	801 mg tres veces al día (2403 mg/día)

- Considerar la reducción temporal de la dosis, interrupción del tratamiento o suspensión para el manejo de reacciones adversas. (2.3, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4)
- Realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento. (2.1)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Cápsulas: 267 mg (3)
- Comprimidos: 267 mg, 801 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Enzimas hepáticas elevadas y lesión hepática inducida por fármacos: Se han producido aumentos en la ALT, la AST y la bilirrubina con ESBRIET que incluyen casos de lesión hepática inducida por fármacos. En la experiencia posmarketing, se informaron casos serios y no serios de lesiones hepáticas inducidas por fármacos, incluidas lesiones hepáticas graves con resultados mortales. Controlar ALT, AST y bilirrubina antes y durante el tratamiento. Pueden ser necesarias reducciones temporales de la dosis o suspensiones. (2.1, 5.1)

- Fotosensibilidad y sarpullido: se han notado fotosensibilidad y sarpullido con ESBRIET. Evitar la exposición a la luz solar y lámparas solares. Usar bloqueador solar y ropa de protección a diario. Pueden ser necesarias reducciones temporales de la dosis o suspensiones. (5.2)
- Reacciones cutáneas adversas graves (SCAR): se han informado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) asociados al uso de ESBRIET en el ámbito de la poscomercialización. Interrumpir el uso de ESBRIET en caso de signos o síntomas de SCAR. De confirmarse las reacciones cutáneas adversas graves, suspender permanentemente el uso de ESBRIET. (5.3)
- Trastornos gastrointestinales: han ocurrido náuseas, vómito, diarrea, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico y dolor abdominal, con ESBRIET. Pueden ser necesarias reducciones temporales de la dosis o suspensiones. (5.4)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$) son: náuseas, sarpullido, dolor abdominal, infección del tracto respiratorio superior, diarrea, fatiga, dolor de cabeza, disminución del apetito, dispepsia, mareo, vómito, enfermedad por reflujo gastroesofágico, sinusitis, insomnio, pérdida de peso y artralgia. (6.1)

Para informar sobre la **SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS**, contacte a Genentech al 1-888-835-2555 o a la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los inhibidores moderados (p. ej., ciprofloxacina) y fuertes de CYP1A2 (p. ej., fluvoxamina) aumentan la exposición sistémica de ESBRIET y pueden alterar el perfil de reacciones adversas de ESBRIET. Suspender la fluvoxamina antes de la administración de ESBRIET o reducir a 267 mg tres veces al día. Considerar la reducción de la dosis con el uso de ciprofloxacina. (7.1)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Daño hepático: vigilar las reacciones adversas y considerar la modificación de la dosis o suspensión de ESBRIET según sea necesario. No se recomienda el uso de ESBRIET en pacientes con daño hepático severo. (8.6, 12.3)
- Daño renal: vigilar las reacciones adversas y considerar la modificación de la dosis o suspensión de ESBRIET según sea necesario. No se recomienda el uso de ESBRIET en pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis. (8.7, 12.3)
- Fumadores: se ha notado una disminución de la exposición en fumadores, lo que puede afectar el perfil de eficacia de ESBRIET. (8.8)

Ver 17 para la **INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE** y el **rotulado para el paciente aprobado por la FDA**.

Revisado: 02/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Evaluación Previa a la Administración de ESBRIET
- Dosis Recomendada
- Modificaciones de la Dosis debido a Reacciones Adversas
- Modificaciones de la Dosis debido a Interacciones Farmacológicas

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Enzimas Hepáticas Elevadas y Lesión Hepática Inducida por Fármacos
- Reacción de Fotosensibilidad o Sarpullido
- Reacciones Cutáneas Adversas Graves
- Trastornos Gastrointestinales

6 REACCIONES ADVERSAS

- Experiencia en Ensayos Clínicos
- Experiencia Posmarketing

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Inhibidores de CYP1A2
- Inductores de CYP1A2

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo
- Lactancia
- Uso Pediátrico
- Uso Geriátrico
- Daño Hepático
- Daño Renal
- Fumadores

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Mecanismo de Acción
- Farmacodinámica
- Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- Carcinogénesis, Mutagénesis, Disminución de la Fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

* No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

ESBRIET está indicado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Evaluación Previa a la Administración de ESBRIET

Realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con ESBRIET [ver *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

2.2 Dosis Recomendada

La dosis diaria de mantenimiento recomendada para ESBRIET es de 801 mg tres veces al día para un total de 2403 mg/día. Las dosis deben tomarse a la misma hora cada día con alimentos.

Al inicio del tratamiento, la dosis diaria debe ajustarse hasta la dosis completa de 2403 mg/día durante un periodo de 14 días, de la siguiente manera:

Tabla 1. Ajuste de Dosis para ESBRIET en Pacientes con FPI

Días de tratamiento	Dosis
Días 1 a 7	267 mg tres veces al día (801 mg/día)
Días 8 a 14	534 mg tres veces al día (1602 mg/día)
Días 15 en adelante	801 mg tres veces al día (2403 mg/día)

No se recomiendan las dosis mayores a 2403 mg/día para ningún paciente. Los pacientes no deben tomar 2 dosis al mismo tiempo para compensar por una dosis omitida. Los pacientes no deben tomar más de 3 dosis por día.

2.3 Modificaciones de la Dosis debido a Reacciones Adversas

Los pacientes que dejan de tomar ESBRIET durante 14 o más días deben reiniciar el tratamiento sometiéndose al régimen inicial de ajuste de dosis de 2 semanas hasta la dosis completa de mantenimiento [ver *Dosis y Administración (2.2)*]. Para interrupciones del tratamiento menores a 14 días, puede retomarse la dosis previa a la suspensión.

Si los pacientes experimentan reacciones adversas significativas (es decir, gastrointestinales, reacción de fotosensibilidad o sarpullido, reacciones cutáneas adversas graves (SCAR)), considerar reducciones temporales o interrupciones de la dosis de ESBRIET para permitir la resolución de los síntomas. Si se confirman las SCAR, suspender definitivamente el uso de ESBRIET [ver *Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2, 5.3, 5.4)*].

Modificación de la Dosis debido a Enzimas Hepáticas Elevadas

También pueden ser necesarias modificaciones de la dosis o interrupciones cuando se presentan elevaciones de las enzimas hepáticas y la bilirrubina. Para elevaciones de las enzimas hepáticas, modificar la dosis de la siguiente manera:

Si el paciente presenta >3 pero ≤ 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) para ALT y/o AST sin síntomas o hiperbilirrubinemia después de iniciar el tratamiento con ESBRIET:

- Descontinuar los medicamentos que generen confusión, excluir otras causas y vigilar al paciente de cerca.
- Repetir las pruebas de química hepática según indicación clínica.
- La dosis diaria completa debe mantenerse, si es clínicamente adecuado, o reducirse o interrumpirse (p. ej., hasta que las pruebas de química hepática se encuentren dentro de los límites normales) con el reajuste subsecuente a la dosis completa según sea tolerado.

Si el paciente presenta >3 pero ≤ 5 veces el LSN para ALT y/o AST acompañado de síntomas o hiperbilirrubinemia:

- Descontinuar ESBRIET permanentemente.
- No exponer nuevamente al paciente a ESBRIET.

Si un paciente presenta >5 veces el LSN para ALT y/o AST:

- Descontinuar ESBRIET permanentemente.
- No exponer nuevamente al paciente a ESBRIET.

2.4 Modificaciones de la Dosis debido a Interacciones Farmacológicas

Inhibidores fuertes de CYP1A2 (p. ej., fluvoxamina, enoxacina)

Reducir ESBRIET a 267 mg tres veces al día (801 mg/día).

Inhibidores moderados de CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacina)

Con el uso de ciprofloxacina a una dosis de 750 mg dos veces al día, reducir ESBRIET a 534 mg tres veces al día (1602 mg/día).

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Cápsulas: cápsulas de 267 mg, blancas a blanquecinas, de gelatina dura, impresas con “PFD 267 mg” sobre la cubierta de la cápsula en tinta marrón.

Comprimidos recubiertos: ovals, biconvexos, con “PFD” en relieve con 267 mg (amarillo) y 801 mg (marrón) de pirfenidona

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Enzimas Hepáticas Elevadas y Lesión Hepática Inducida por Fármacos

Se han observado casos de lesión hepática inducida por fármacos (DILI) con ESBRIET. En el período posmarketing, se informaron casos serios y no serios de DILI, incluidas lesiones hepáticas graves con resultados mortales. En los tres ensayos de Fase 3, los pacientes tratados con 2403 mg/día de Esbriet tuvieron una mayor incidencia de elevaciones en la ALT o AST ≥ 3 veces el LSN que los pacientes tratados con placebo (3.7% vs. 0.8%, respectivamente). Se presentaron elevaciones ≥ 10 veces el LSN en la ALT o AST en el 0.3% de los pacientes en el grupo con 2403 mg/día de Esbriet y en el 0.2% de los pacientes en el grupo con placebo. Los aumentos en la ALT y AST ≥ 3 veces el LSN fueron reversibles con modificación de la dosis o suspensión del tratamiento.

Realizar pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de iniciar el tratamiento con ESBRIET, mensualmente durante los primeros 6 meses, cada 3 meses a partir de entonces, y como se indique desde el punto de vista clínico. Evalúe las pruebas de la función hepática de inmediato de los pacientes que informen síntomas que puedan indicar lesión hepática, que incluyen fatiga, anorexia, molestia en la zona abdominal superior derecha, orina de color oscuro o ictericia. Pueden ser necesarias modificaciones de la dosis o interrupciones de la dosis debido a elevaciones de las enzimas hepáticas [ver Dosis y Administración (2.1, 2.3)].

5.2 Reacción de Fotosensibilidad o Sarpullido

En los tres estudios de Fase 3, los pacientes tratados con 2403 mg/día de ESBRIET tuvieron una mayor incidencia de reacciones de fotosensibilidad (9%) comparados con pacientes tratados con placebo (1%). La mayoría de las reacciones de fotosensibilidad ocurrieron durante los primeros 6 meses de tratamiento. Indicar a los pacientes que eviten o minimicen la exposición a la luz solar (incluidas lámparas solares), utilicen un protector solar (SPF 50 o superior) y usen ropa que los proteja contra la exposición al sol. Adicionalmente, indicar a los pacientes que eviten medicamentos concomitantes conocidos por causar fotosensibilidad. En algunos casos de reacción de fotosensibilidad o sarpullido puede ser necesaria la reducción de la dosis o discontinuación [ver Dosis y Administración (2.3)].

5.3 Reacciones Cutáneas Adversas Graves

Se han informado reacciones cutáneas adversas graves (SCAR), entre ellas el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) asociados al uso de ESBRIET en el ámbito de la poscomercialización. En caso de presentarse signos o síntomas de SCAR, interrumpir el tratamiento con ESBRIET hasta que se determine la etiología de la reacción. Se recomienda consultar con un dermatólogo. De confirmarse las reacciones cutáneas adversas graves, suspender permanentemente el uso de ESBRIET.

5.4 Trastornos Gastrointestinales

En los estudios clínicos, los eventos gastrointestinales de náuseas, diarrea, dispepsia, vómito, enfermedad por reflujo gastroesofágico y dolor abdominal fueron informados con mayor frecuencia por pacientes en los grupos de tratamiento con ESBRIET que en aquellos que tomaron placebo. Se requirió disminución de la dosis o interrupción por eventos gastrointestinales en el 18.5% de los pacientes en el grupo de 2403 mg/día, comparado con el 5.8% de los pacientes en el grupo de placebo: 2.2% de los pacientes en el grupo de 2403 mg/día de ESBRIET suspendieron el tratamiento debido a un evento gastrointestinal, en comparación con el 1.0% en el grupo de placebo. Los eventos gastrointestinales más comunes (>2%) que derivaron en reducción de la dosis o interrupción fueron náuseas, diarrea, vómito y dispepsia. La incidencia de eventos gastrointestinales fue mayor al inicio del curso de tratamiento (con la mayor incidencia durante los 3 primeros meses) y disminuyó con el tiempo. Pueden ser necesarias modificaciones de la dosis en algunos casos de reacciones gastrointestinales adversas [ver *Dosis y Administración (2.3)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas son discutidas con mayor detalle en otras secciones del folleto:

- Elevaciones de las enzimas hepáticas y lesión hepática inducida por fármacos [ver *Advertencias y Precauciones (5.1)*]
- Reacción de fotosensibilidad o sarpullido [ver *Advertencias y Precauciones (5.2)*]
- Reacciones cutáneas adversas graves [ver *Advertencias y Precauciones (5.3)*]
- Trastornos gastrointestinales [ver *Advertencias y Precauciones (5.4)*]

6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de la pirfenidona ha sido evaluada en más de 1400 sujetos, con más de 170 sujetos expuestos a pirfenidona durante más de 5 años en ensayos clínicos.

ESBRIET se estudió en 3 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (Estudios 1, 2 y 3) en los cuales un total de 623 pacientes recibieron 2403 mg/día de ESBRIET, y 624 pacientes recibieron placebo. Las edades de los sujetos variaron en un rango de 40 a 80 años (edad media de 67 años). La mayoría de los pacientes fueron varones (74%) y caucásicos (95%). La duración media de la exposición a ESBRIET fue de 62 semanas (rango: 2 a 118 semanas) en estos 3 ensayos.

A la dosis recomendada de 2403 mg/día, el 14.6% de los pacientes de ESBRIET comparados con el 9.6% de placebo, descontinuaron el tratamiento permanentemente debido a un evento adverso. Las reacciones adversas más comunes (>1%) que derivaron en la discontinuación fueron sarpullido y náusea. Las reacciones adversas más comunes (>3%) que derivaron en la reducción de la dosis o suspensión fueron sarpullido, náuseas, diarrea y reacción de fotosensibilidad.

Las reacciones adversas más comunes, con una incidencia de $\geq 10\%$ y más frecuentes en el grupo de tratamiento con ESBRIET que en el de tratamiento con placebo están enumeradas en la Tabla 2.

Tabla 2. Reacciones Adversas que se Producen en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con ESBRIET y más Comunes que con el Placebo en los Estudios 1, 2 y 3

Reacción Adversa	% de Pacientes (0 a 118 Semanas)	
	ESBRIET 2403 mg/ día (N = 623)	Placebo (N = 624)
Náuseas	36%	16%
Sarpullido	30%	10%
Dolor abdominal ¹	24%	15%
Infección del tracto respiratorio superior	27%	25%
Diarrea	26%	20%
Fatiga	26%	19%
Dolor de cabeza	22%	19%
Disminución del apetito	21%	8%
Dispepsia	19%	7%
Mareo	18%	11%
Vómito	13%	6%
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	11%	7%
Sinusitis	11%	10%
Insomnio	10%	7%
Disminución del Peso	10%	5%
Artralgia	10%	7%

¹ Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, distensión abdominal y malestar estomacal.

Las reacciones adversas que se producen en ≥ 5 a $< 10\%$ de los pacientes tratados con ESBRIET y más comunes que con el placebo son: reacción de fotosensibilidad (9% vs. 1%), prurito (8% vs. 5%), astenia (6% vs. 4%), disgeusia (6% vs. 2%) y dolor torácico no cardíaco (5% vs. 4%).

6.2 Experiencia Posmarketing

Además de las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos, las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posaprobación de ESBRIET. Dado que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera fiable.

Trastornos sistémicos sanguíneos y linfáticos: Agranulocitosis

Trastornos hepatobiliares: Lesión hepática inducida por fármacos

Trastornos del sistema inmune: Angioedema

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Reacciones cutáneas adversas graves (SCAR)

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Inhibidores de CYP1A2

La pirfenidona se metaboliza principalmente (70 a 80%) vía CYP1A2 con contribuciones menores de otras isoenzimas CYP, incluidas CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

Inhibidores Fuertes de CYP1A2

No se recomienda la administración simultánea de ESBRIET y fluvoxamina u otros inhibidores fuertes de CYP1A2 (p. ej., enoxacina) debido a que aumenta significativamente la exposición a ESBRIET [ver *Farmacología Clínica (12.3)*]. Debe suspenderse el uso de fluvoxamina u otros inhibidores fuertes de CYP1A2 antes de la administración de ESBRIET y se deben evitar durante el tratamiento con ESBRIET. En caso de que la fluvoxamina u otros inhibidores fuertes de CYP1A2 sean los únicos fármacos de elección, se recomiendan reducciones en la dosis. Vigilar las reacciones adversas y considerar la discontinuación de ESBRIET según sea necesario [ver *Dosis y Administración (2.4)*].

Inhibidores Moderados de CYP1A2

La administración simultánea de ESBRIET y ciprofloxacina (un inhibidor moderado de CYP1A2) aumenta en forma moderada la exposición a ESBRIET [ver *Farmacología Clínica (12.3)*]. Si no puede evitarse la ciprofloxacina a una dosis de 750 mg dos veces al día, se recomiendan reducciones de la dosis [ver *Dosis y Administración (2.4)*]. Vigilar de cerca a los pacientes cuando se usa ciprofloxacina a una dosis de 250 mg o 500 mg una vez al día.

CYP1A2 Simultáneo y otros Inhibidores de CYP

Los agentes o combinaciones de agentes que son inhibidores moderados o fuertes tanto de CYP1A2 como de una o más isoenzimas CYP involucradas en el metabolismo de ESBRIET (es decir, CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1) deben suspenderse antes del tratamiento con ESBRIET y evitarse durante el mismo.

7.2 Inductores de CYP1A2

El uso simultáneo de ESBRIET y un inductor de CYP1A2 puede disminuir la exposición a ESBRIET y esto puede conducir a la pérdida de eficacia. Por lo tanto, suspender el uso de inductores fuertes de CYP1A2 antes del tratamiento con ESBRIET y evitar el uso simultáneo de ESBRIET y un inductor fuerte de CYP1A2 [ver *Farmacología Clínica (12.3)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de Riesgo

Los datos sobre el uso de ESBRIET en embarazadas son insuficientes para informar acerca de los riesgos de malformaciones congénitas mayores y aborto espontáneo asociados con el fármaco. En estudios de reproducción en animales, pirfenidona no fue teratogénico en ratas y conejas a dosis orales de hasta 3 y 2 veces, respectivamente, la dosis diaria máxima recomendada (MDDR) en adultos [ver *Datos*].

En la población general en los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de malformaciones congénitas mayores y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es de 2 a 4% y de 15 a 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

Se llevaron a cabo estudios reproductivos en animales en ratas y conejas. En un estudio de fertilidad y desarrollo embriofetal combinado, ratas hembra recibieron pirfenidona a dosis orales de 0, 50, 150, 450 y 1000 mg/kg/día desde 2 semanas antes del apareamiento, durante la fase de apareamiento y a lo largo de los períodos de desarrollo embrionario inicial desde los días de gestación (DG) 0 a 5 y la organogénesis desde el DG 6 al 17. En un estudio de desarrollo embriofetal, conejas preñadas recibieron pirfenidona a dosis orales de 0, 30, 100 y 300 mg/kg/día durante el período de organogénesis desde el DG 6 al 18. En estos estudios, pirfenidona a dosis hasta 3 y 2 veces, respectivamente, la dosis máxima diaria recomendada (MDDR) en adultos (sobre una base de mg/m² a dosis orales maternas de hasta 1000 mg/kg/día en ratas y 300 mg/kg/día en conejas, respectivamente) no reveló evidencia de disminución de la fertilidad o daño al feto debido a pirfenidona. En presencia de toxicidad materna, se observaron ciclos irregulares/acíclicos (por ej., ciclos estrales prolongados) en ratas a dosis aproximadamente iguales a, y mayores que la MDDR en adultos (sobre una base de mg/m² a dosis maternas de 450 mg/kg/día y más). En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal, ratas hembra recibieron pirfenidona a dosis orales de 0, 100, 300 y 1000 mg/kg/día desde el DG 7 hasta el día de lactancia 20. Se observaron prolongación del período de gestación, disminución del número de recién nacidos vivos y disminución en la viabilidad de las crías y en los pesos corporales en ratas a una dosis oral de aproximadamente 3 veces la MDDR en adultos (sobre una base de mg/m² a una dosis materna de 1000 mg/kg/día).

8.2 Lactancia

Resumen de Riesgo

No se dispone de información sobre la presencia de pirfenidona en la leche humana, los efectos del fármaco sobre el lactante o sobre la producción de leche. La falta de datos clínicos durante la lactancia impide determinar claramente el riesgo de ESBRIET para un lactante; en consecuencia, se deben considerar los beneficios de la lactancia en el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre para ESBRIET y los posibles efectos adversos sobre el lactante de ESBRIET o de la afección materna subyacente.

Datos

Datos en animales: Un estudio en ratas con pirfenidona radiomarcada ha mostrado que la pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche. No hay datos sobre la presencia de pirfenidona o sus metabolitos en la leche humana, los efectos de pirfenidona sobre el lactante o sus efectos sobre la producción de leche.

8.4 Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de ESBRIET en pacientes pediátricos.

8.5 Uso Geriátrico

Del número total de sujetos en los estudios clínicos que recibieron ESBRIET, 714 (67%) tenían 65 años y más, mientras que 231 (22%) tenían 75 años y más. No se observaron diferencias globales en seguridad o efectividad entre pacientes mayores y jóvenes. No se requieren ajustes de dosis basados en la edad.

8.6 Daño Hepático

ESBRIET debe utilizarse con precaución en pacientes con daño hepático leve (Child Pugh Clase A) a moderado (Child Pugh Clase B). Vigilar las reacciones adversas y considerar la modificación de la dosis o discontinuación de ESBRIET según sea necesario [ver Dosis y Administración (2.3)].

La seguridad, eficacia y farmacocinética de ESBRIET no se han estudiado en pacientes con daño hepático severo. No se recomienda el uso de ESBRIET en pacientes con daño hepático severo (Child Pugh Clase C) [ver *Farmacología Clínica* (12.3)].

8.7 Daño Renal

ESBRIET debe utilizarse con precaución en pacientes con daño renal leve (CL_{cr} 50-80 ml/min), moderado (CL_{cr} 30-50 ml/min) o severo (CL_{cr} menor que 30 ml/min) [ver *Farmacología Clínica* (12.3)]. Vigilar las reacciones adversas y considerar la modificación de la dosis o discontinuación de ESBRIET según sea necesario [ver *Dosis y Administración* (2.3)]. La seguridad, eficacia y farmacocinética de ESBRIET no se han estudiado en pacientes con enfermedad renal terminal que requieren diálisis. No se recomienda el uso de ESBRIET en pacientes con enfermedades renales terminales que requieren diálisis.

8.8 Fumadores

Fumar causa disminución en la exposición a ESBRIET [ver *Farmacología Clínica (12.3)*], lo cual puede alterar el perfil de eficacia de ESBRIET. Indicar a los pacientes que dejen de fumar antes del tratamiento con ESBRIET y que eviten fumar cuando usen ESBRIET.

10 SOBREDOSIS

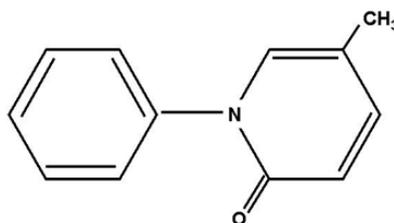
La experiencia clínica con la sobredosis es limitada. Se administraron múltiples dosis de ESBRIET hasta una dosis máxima tolerada de 4005 mg al día en cinco cápsulas de 267 mg tres veces al día a adultos sanos voluntarios, con un escalonamiento de dosis a lo largo de 12 días.

En caso de sospecha de sobredosis, debe proporcionarse cuidado médico de soporte adecuado, que incluye monitoreo de los signos vitales y observación del estado clínico del paciente.

11 DESCRIPCIÓN

ESBRIET pertenece a la clase química de la piridona. ESBRIET está disponible como una cápsula blanca a blanquecina de gelatina dura que contiene 267 mg de pirfenidona para administración oral o como comprimidos recubiertos que contienen 267 mg (amarillo) y 801 mg (marrón) de pirfenidona.

La pirfenidona tiene una fórmula molecular de $C_{12}H_{11}NO$ y un peso molecular de 185.23. La pirfenidona tiene la siguiente fórmula estructural, que se ha referido como 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona o 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona.



La pirfenidona es un polvo blanco a amarillo pálido no higroscópico. Es más soluble en metanol, alcohol etílico, acetona y cloroformo que en agua y HCL 1.0 N. El punto de fusión es de aproximadamente 109 °C.

La cápsula de ESBRIET contiene pirfenidona y los siguientes ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona y estereato de magnesio.

Adicionalmente, la cubierta de la cápsula contiene gelatina y dióxido de titanio. La tinta de impresión marrón de la cápsula incluye laca, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, propilenglicol, hidróxido de amonio.

Los comprimidos de ESBRIET contienen pirfenidona y los siguientes ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, sílica anhidra coloidal, povidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol (polietilenglicol), talco y óxido de hierro.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

No se ha establecido el mecanismo de acción de la pirfenidona en el tratamiento de la FPI.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología Cardíaca:

Se evaluó el efecto de ESBRIET sobre el intervalo QT en un estudio paralelo, controlado positivo, aleatorizado, con placebo, en 160 adultos sanos voluntarios. Los voluntarios recibieron 2403 mg/día de ESBRIET (dosis recomendada) y 4005 mg/día (1.6 veces la dosis recomendada) o placebo por 10 días o una dosis única de 400 mg de moxifloxacina (control activo).

En relación al placebo, el cambio medio máximo desde el inicio en el intervalo QT específico del estudio fue de 3.2 milisegundos (ms) y 2.2 ms para 2403 mg/día y 4005 mg/día de ESBRIET, respectivamente. Ningún voluntario tuvo un intervalo QTc mayor de 480 ms o un cambio de desde el inicio mayor de 60 ms. Aunque no hubo pruebas de que ESBRIET prolongara el intervalo QTc en este estudio, no se puede extraer una conclusión definitiva, ya que el control positivo (moxifloxacina) no funcionó de acuerdo a lo esperado en este estudio, y 4005 mg/día de ESBRIET (1.7 veces la dosis máxima recomendada) no cubrió el aumento máximo en la exposición a la pirfenidona con la coadministración de fluvoxamina, un inhibidor fuerte de CYP1A2.

12.3 Farmacocinética

Absorción:

Después de administrar una dosis oral única de 801 mg de ESBRIET (tres cápsulas de 267 mg), la concentración plasmática máxima observada ($C_{m\acute{a}x}$) se logró en el lapso de 30 minutos a 4 horas (tiempo medio de 0.5 horas). Los alimentos disminuyeron la tasa y extensión de la absorción. La $T_{m\acute{a}x}$ media aumentó de 0.5 horas a 3 horas con alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva ABC_{0-inf} disminuyeron aproximadamente un 49% y 16% con alimentos, respectivamente.

Se demostró la bioequivalencia en estado en ayunas cuando se comparó el comprimido de 801 mg con tres cápsulas de 267 mg. El efecto de los alimentos sobre la exposición a pirfenidona fue consistente entre las formulaciones en comprimidos y cápsula.

Se observó una incidencia menor de reacciones adversas en el grupo alimentado cuando se lo comparó con el grupo en ayunas. En estudios controlados de pacientes con FPI, se tomó ESBRIET con los alimentos [*ver Dosis y Administración (2) y Estudios Clínicos (14)*].

La biodisponibilidad absoluta de la pirfenidona no ha sido determinada en humanos.

Distribución:

ESBRIET se une a las proteínas del plasma humano, principalmente a la albúmina sérica, en forma independiente de la concentración en el rango de concentraciones observadas en los ensayos clínicos. La unión media total fue de 58% a las concentraciones observadas en los estudios clínicos (1 a 10 µg/ml). El volumen de distribución oral aparente medio es de aproximadamente 59 a 71 litros.

Metabolismo:

Los estudios de perfiles *in vitro* en hepatocitos y microsomas hepáticos han mostrado que ESBRIET es metabolizado principalmente en el hígado por CYP1A2 y otros múltiples CYP (CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1). La administración oral de ESBRIET conduce a la formación de cuatro metabolitos. En humanos, únicamente la pirfenidona y la 5-carboxi-pirfenidona están presentes en el plasma en cantidades significativas. La proporción media metabolito a fármaco original varió de aproximadamente 0.6 a 0.7.

No existen estudios formales con radiomarcadores que hayan evaluado el metabolismo de la pirfenidona en humanos. Los datos *in vitro* indican que no es de esperar que los metabolitos sean farmacológicamente activos a las concentraciones observadas.

Eliminación:

La semivida media terminal promedio es de aproximadamente 3 horas en sujetos sanos. La pirfenidona se elimina en forma predominante como el metabolito 5-carboxi-pirfenidona, principalmente en la orina (aproximadamente 80% de la dosis). La mayoría del ESBRIET se eliminó como el metabolito 5-carboxi (aproximadamente 99.6% del recuperado).

Poblaciones Específicas:

Daño Hepático

La farmacocinética de ESBRIET y el metabolito 5-carboxi-pirfenidona se estudiaron en 12 sujetos con daño hepático moderado (Child Pugh Clase B) y en 12 sujetos con función hepática normal. Los resultados mostraron que la exposición media, ABC_{0-inf} y $C_{m\acute{a}x}$ de la pirfenidona aumentó aproximadamente 1.6 y aproximadamente 1.4 veces en sujetos con daño hepático moderado, respectivamente. La exposición a 5-carboxi-pirfenidona no cambió significativamente en sujetos con daño hepático moderado.

Daño Renal

La farmacocinética de la pirfenidona y del metabolito 5-carboxi-pirfenidona se estudiaron en 18 sujetos con daño renal leve (CL_{cr} 50 a 80 mL/min), moderado (CL_{cr} 30 a 50 mL/min), y severo (CL_{cr} menor que 30 ml/min) (n=6/grupo) y en 6 sujetos con función renal normal CL_{cr} (mayor o igual que 80 ml/min). Los resultados mostraron que la exposición sistémica (ABC_{0-inf}) a la pirfenidona aumentó aproximadamente 1.4, 1.5, y 1.2 veces en sujetos con daño hepático leve, moderado y severo, respectivamente. El ABC_{0-inf} de la 5-carboxi-pirfenidona aumentó 1.7, 3.4 y 5.6 veces, aunque el cambio en los pacientes con daño renal leve no fue estadísticamente significativo. La eliminación renal de la 5-carboxi-pirfenidona disminuyó significativamente en pacientes con daño renal moderado a severo.

La farmacocinética y seguridad de ESBRIET no han sido estudiadas en sujetos con enfermedad renal en fase terminal que se someten a diálisis.

Geriátrico

Los resultados del análisis de farmacocinética poblacional sugieren que no se requiere ajuste de dosis en pacientes geriátricos.

Género

Los resultados del análisis de farmacocinética poblacional de ESBRIET no mostraron diferencias significativas en la farmacocinética entre hombres y mujeres.

Obesidad

Los resultados del análisis de farmacocinética poblacional mostraron que la obesidad (índice de Masa Corporal [IMC] mayor o igual a 30 kg/m²) no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de ESBRIET.

Raza

Los resultados del análisis de farmacocinética poblacional mostraron que la raza no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de la pirfenidona.

Estudios de Interacción Farmacológica:

Inhibidores del Citocromo P450 1A2

La pirfenidona es un sustrato del citocromo P450 1A2. En un estudio de interacción farmacológica con dosis única en 25 no fumadores sanos y 25 fumadores, se coadministró ESBRIET con fluvoxamina (50 mg a la hora de acostarse por 3 días; 50 mg dos veces al día por tres días, y 50 mg en la mañana y 100 mg a la hora de acostarse por 4 días). Se observó un aumento de 4 veces en la exposición a la pirfenidona en no fumadores y de aproximadamente 7 veces en fumadores.

En un estudio de interacción farmacológica con dosis única en 27 sujetos sanos, la coadministración de 801 mg de ESBRIET y 750 mg de ciprofloxacina (un inhibidor moderado de CYP1A2) en el Día 6 (la ciprofloxacina se dosificó a 750 mg dos veces al día, del Día 2 al Día 7) aumentó la exposición a la pirfenidona en un 81%.

Inductores del Citocromo P450 1A2

Después de una dosis oral única de 801 mg de ESBRIET en 25 fumadores y 25 no fumadores sanos, la exposición sistémica en fumadores fue significativamente menor comparada con la de los no fumadores. El ABC_{0-inf} y la C_{máx} de la pirfenidona en fumadores fueron 46% y 68% de las observadas en no fumadores, respectivamente.

Efecto Inhibidor de la Pirfenidona sobre la Glucoproteína P (gpP)

El potencial de la pirfenidona para inhibir el transporte de digoxina mediado por gpP (5.0 μM) fue evaluado en ausencia y presencia de pirfenidona a concentraciones que variaron de 1 a 1000 μM en un sistema *in vitro*. La pirfenidona mostró una inhibición débil (10 a 30%) del eflujo de digoxina B-A facilitado por gpP a concentraciones de 100 μM o más. El efecto de la pirfenidona sobre la farmacocinética del sustrato gpP y la seguridad no se ha evaluado en humanos.

Efecto Inhibidor de la Pirfenidona sobre CYP2C9, 2C19 o 1A2, 2D6, 3A4

Se evaluó el potencial de la pirfenidona para inhibir CYP2C9, 2C19 o 1A2 *in vitro* a concentraciones de hasta 1000 μM (aproximadamente 10 veces la $C_{\text{máx}}$ media en humanos). La pirfenidona mostró una inhibición dependiente de la concentración sobre CYP2C9, 2C19 o 1A2, 2D6, y 3A4. A 1000 μM , la pirfenidona inhibe la actividad de estas enzimas en un 30.4%, 27.5%, 34.1%, 21%, y 9.6%, respectivamente. El efecto de la pirfenidona sobre la farmacocinética y seguridad de los sustratos CYP2C9, 2C19, 1A2, 2D6 y 3A4 no ha sido evaluado en humanos.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Disminución de la Fertilidad

Carcinogénesis

Se realizaron estudios a largo plazo en ratones y ratas adicionando pirfenidona a la dieta para evaluar su potencial carcinogénico.

En un estudio de carcinogenicidad de 24 meses en ratones B6C3F1, la pirfenidona causó aumentos asociados a la dosis estadísticamente significativos de la combinación de adenoma hepatocelular y carcinoma y hepatoblastoma en ratones macho a dosis de 800 mg/kg y superiores (exposición ABC de aproximadamente 0.4 veces la exposición en adultos a la MDDR). Hubo aumentos asociados a la dosis estadísticamente significativos de la combinación de adenoma hepatocelular y carcinoma en ratones hembra a dosis de 2000 mg/kg y superiores (exposición ABC de aproximadamente 0.7 veces la exposición en adultos a la MDDR).

En un estudio de carcinogenicidad de 24 meses en ratas Fischer, la pirfenidona causó aumentos asociados a la dosis estadísticamente significativos de la combinación de adenoma hepatocelular y carcinoma en ratas macho a dosis de 750 mg/kg y superiores (exposición ABC de aproximadamente 1.9 veces la exposición en adultos a la MDDR). Hubo aumentos estadísticamente significativos de la combinación de adenoma hepatocelular y carcinoma y la combinación de adenocarcinoma uterino y adenoma a una dosis de 1500 mg/kg/día (exposición ABC de aproximadamente 3.0 veces la exposición en adultos a la MDDR).

No se conoce la relevancia para humanos de estos hallazgos tumorales en roedores.

Mutagénesis

La pirfenidona no fue mutagénica o clastogénica en las siguientes pruebas: pruebas de mutagenicidad en bacterias, una prueba de aberración cromosómica en células pulmonares de hámster chino, y una prueba de micronúcleos en ratones.

Disminución de la Fertilidad

La pirfenidona no tiene efectos en la fertilidad y el desempeño reproductivo en ratas a dosis de hasta 1000 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la MDDR en adultos en base a mg/m²).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluó la eficacia de ESBRIET en pacientes con FPI en tres ensayos multicéntricos de fase 3, aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo (Estudios 1, 2 y 3).

El Estudio 1 fue un ensayo de 52 semanas que comparó 2403 mg/día de ESBRIET (n=278) frente a placebo (n=277) en pacientes con FPI. El Estudio 2 y el Estudio 3 fueron bastante idénticos uno del otro en diseño, con algunas excepciones, que incluía un grupo de tratamiento con dosis intermedia en el Estudio 2. El Estudio 2 comparó el tratamiento con 2403 mg/día de ESBRIET (n=174) o 1197 mg/día de ESBRIET (n=87) con el placebo (n=174), mientras que el Estudio 3 comparó el tratamiento con 2403 mg/día de ESBRIET (n=171) con el placebo (n=173). El fármaco del estudio fue administrado tres veces al día con los alimentos por un mínimo de 72 semanas. Los pacientes continuaron en tratamiento hasta que el último paciente completó 72 semanas de tratamiento, lo que incluye observaciones para aproximadamente 120 semanas de tratamiento de estudio. El criterio principal de valoración fue el cambio en el porcentaje de la capacidad vital forzada (%CVF) anticipada desde el inicio hasta el final del estudio, medida a las 52 semanas en el Estudio 1 y a las 72 semanas en los Estudios 2 y 3.

Los Estudios 1, 2 y 3 involucraron pacientes adultos con diagnóstico clínico y radiográfico de FPI (con o sin acompañamiento de biopsia pulmonar quirúrgica), sin indicios o sospecha de un diagnóstico alternativo de enfermedad pulmonar intersticial. Los pacientes elegibles tuvieron un %CVF mayor o igual al 50% al inicio y un porcentaje anticipado de capacidad de difusión de los pulmones para el monóxido de carbono (%DLCO) mayor o igual al 30% (Estudio 1) o al 35% (Estudios 2 y 3) al inicio. En los tres ensayos, más del 80% de los pacientes completaron el tratamiento de estudio.

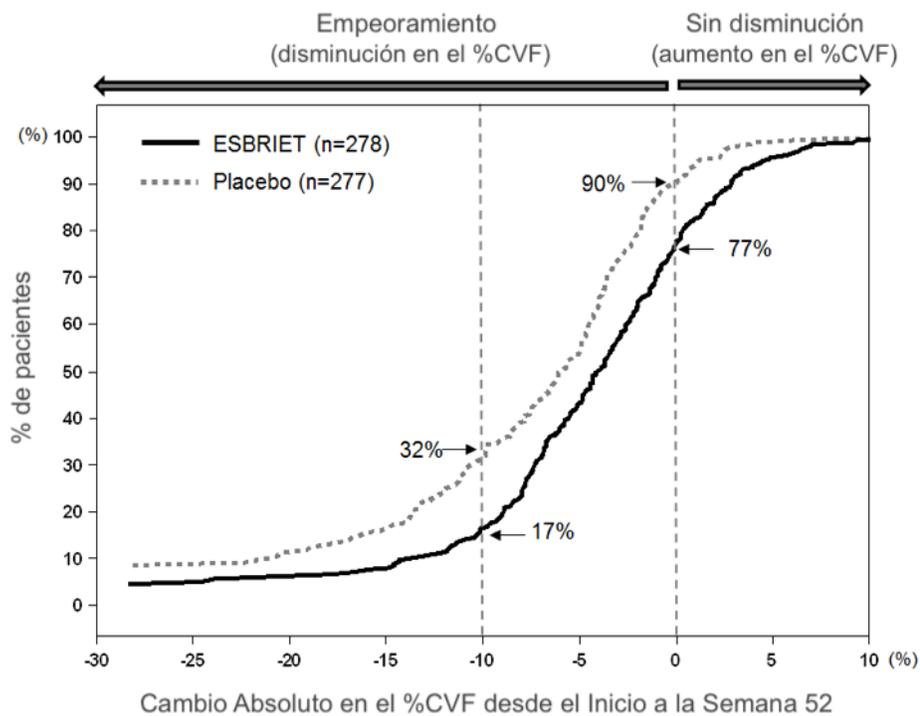
Un total de 1247 pacientes con FPI fueron aleatorizados para recibir 2403 mg/día de ESBRIET (n=623) o placebo (n=624) en estos tres ensayos. Las características de la línea basal estaban equilibradas en general entre los grupos de tratamiento. La población de estudio estaba en el rango de 40 a 80 años de edad (edad media de 67 años). La mayoría de los pacientes eran varones (74%), blancos (95%), y fumadores actuales o previos (65%). Aproximadamente el 93% de los pacientes cumplieron los criterios para FPI definitiva de acuerdo con la tomografía computarizada en alta definición (TCAD). Los valores basales medios de %CVF y %DLCO fueron 72% y 46%, respectivamente. Aproximadamente el 15% de los sujetos fueron descontinuados de cada grupo de tratamiento.

Cambio del Porcentaje Anticipado de la Capacidad Vital Forzada desde el Inicio

En el Estudio 1, el análisis de eficacia primaria para el cambio en el %CVF desde el inicio a la Semana 52 demostró un efecto estadísticamente significativo del tratamiento con 2403 mg/día de ESBRIET (n=278) comparado con el placebo (n=277), utilizando un ANCOVA por rangos con la menor asignación de rango para datos faltantes debido a muerte. En el Estudio 2, hubo una diferencia estadísticamente significativa a la Semana 72 para el cambio en el %CVF desde el inicio. En el Estudio 3, no hubo una diferencia estadísticamente significativa a la semana 72 para el cambio en el %CVF desde el inicio.

La Figura 1 presenta la distribución acumulada de todos los puntos de corte para el cambio en el %CVF desde el inicio a la semana 52 del Estudio 1. Para todas las disminuciones categóricas de la función pulmonar, la proporción de pacientes que decayeron fue menor en ESBRIET que en el placebo. El Estudio 2 mostró resultados similares.

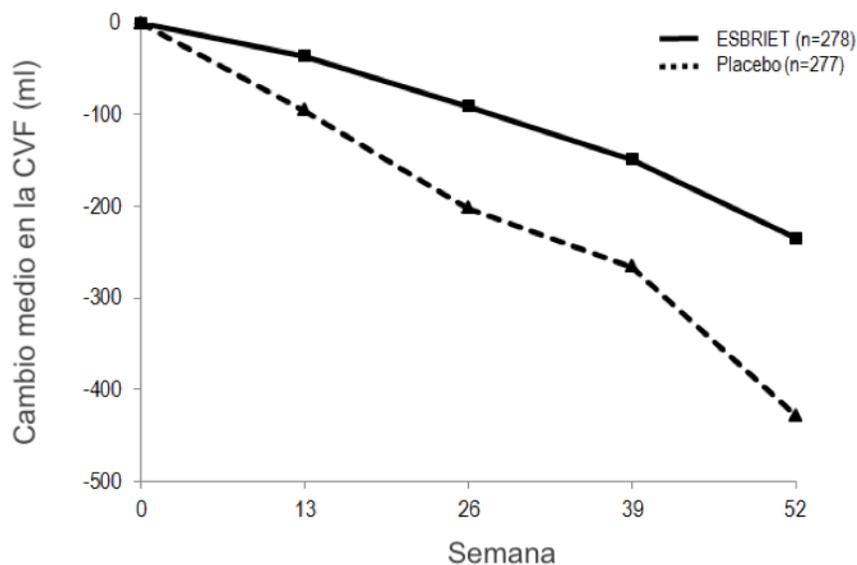
Figura 1. Distribución Acumulada de Pacientes por el Cambio en el Porcentaje Anticipado de la CVF desde el Inicio a la Semana 52 (Estudio 1). Las líneas punteadas indican una disminución de $\geq 10\%$ o $\geq 0\%$.



Cambio Medio desde el Inicio en la CVF (ml)

En el Estudio 1, se observó una reducción en la disminución media de la CVF (en ml) en pacientes que recibieron 2403 mg/día de ESBRIET (-235 ml) comparada con el placebo (-428 ml) (diferencia media del tratamiento de 193 ml) a la Semana 52 (ver Figura 2). En el Estudio 2, también se observó una reducción en la disminución del volumen de la CVF en pacientes que recibieron 2403 mg/día de ESBRIET comparada con el placebo (diferencia media del tratamiento de 157 ml) a la Semana 72. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la disminución del volumen de la CVF observada en el Estudio 3.

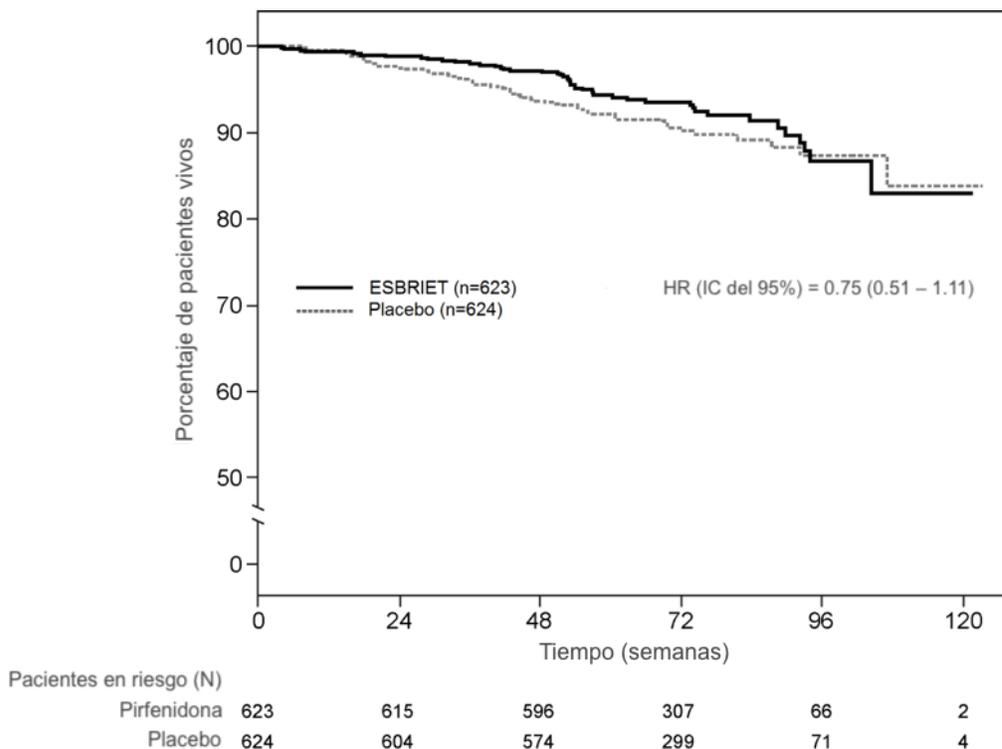
Figura 2. Cambio Medio en la Capacidad Vital Forzada desde el Inicio (Estudio 1)



Supervivencia

Se evaluó la supervivencia para ESBRIET en comparación con el placebo en los Estudios 1, 2 y 3 como análisis exploratorio para respaldar el criterio de valoración principal (CVF). Se evaluó la mortalidad por cualquier causa a lo largo del estudio y del período de seguimiento disponible, independientemente de la causa de muerte y de si los pacientes continuaron el tratamiento. La mortalidad por cualquier causa no mostró una diferencia estadísticamente significativa (ver Figura 3).

Figura 3. Estimaciones de Kaplan-Meier para la Mortalidad por Cualquier Causa en el Estado Vital - Fin del Estudio: Estudios 1, 2 y 3



16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

ESBRIET es una cápsula blanca a blanquecina de gelatina dura que contiene 267 mg de pirfenidona. La cubierta de la cápsula está impresa con “PFD 267 mg” en tinta marrón. La cápsula viene en un frasco, un envase blíster para ajuste de dosis por 14 días o un envase blíster de mantenimiento para 4 semanas.

Los comprimidos recubiertos de ESBRIET son ovales, biconvexos, con “PFD” en relieve con 267 mg (amarillo) y 801 mg (marrón) de pirfenidona. Los comprimidos recubiertos se suministran en frascos.

Cápsulas de ESBRIET:

- NDC 50242-121-01, frasco para un suministro de 30 días con 270 cápsulas y sellado con cierre de seguridad para niños
- NDC 50242-121-02, envase blíster para ajuste de dosis por 14 días, cartón con un total 63 cápsulas en dos blísteres —un blíster para la Semana 1 con 21 cápsulas (1 cápsula por cavidad) y un blíster para la Semana 2 con 42 cápsulas (2 cápsulas por cavidad)
- NDC 50242-121-03, envase blíster de mantenimiento para 4 semanas, cartón con un total de 252 cápsulas en cuatro blísteres, cada uno con 63 cápsulas (3 cápsulas por cavidad)

Comprimidos recubiertos de ESBRIET:

- NDC 50242-122-05, cartón con 3 frascos, cada uno con noventa comprimidos de 267 mg (270 comprimidos en total) con un cierre a prueba de niños
- NDC 50242-122-06, cartón con 1 frasco, con 270 comprimidos de 267 mg cada uno, con un cierre a prueba de niños
- NDC 50242-123-01, cartón con 1 frasco, con noventa comprimidos de 801 mg con un cierre a prueba de niños

Almacenar a 25 °C (77 °F); se permiten oscilaciones de temperatura entre 15 y 30 °C (de 59 a 86 °F) (ver Temperatura Ambiente Controlada de la USP).

Mantenga el frasco bien cerrado. No use si el sello de la abertura del frasco está roto o falta. Descarte con seguridad cualquier ESBRIET que esté vencido o ya no se necesite.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea el rotulado para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente).

Elevaciones de las Enzimas Hepáticas

Informar a los pacientes que pueden necesitar someterse periódicamente a una evaluación de la función hepática. Indicar a los pacientes que informen de inmediato cualquier síntoma de un problema hepático (p. ej., coloración amarilla de la piel o de la parte blanca de los ojos, orina que se torna oscura o marrón [color té], dolor en el lado derecho del estómago, sangrado o aparición de moretones más fácilmente de lo normal, letargo) [*ver Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Reacción de Fotosensibilidad o Sarpullido

Aconsejar a los pacientes que eviten o minimicen la exposición a la luz solar (incluidas lámparas solares) durante el uso de ESBRIET debido a la preocupación por las reacciones de fotosensibilidad o sarpullido. Indicar a los pacientes que usen protector solar y utilicen ropa que los proteja contra la exposición al sol. Indicar a los pacientes que informen a su médico sobre síntomas de reacción de fotosensibilidad o sarpullido. Pueden requerirse reducciones temporales de la dosis o suspensiones [*ver Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Reacciones Cutáneas Adversas Graves

Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas adversas graves (SCAR). Recomiende a los pacientes que se comuniquen inmediatamente con su proveedor de atención médica si presentan signos y síntomas de SCAR [*ver Advertencias y Precauciones (5.3)*].

Eventos Gastrointestinales

Indicar a los pacientes que informen sobre síntomas de efectos gastrointestinales persistentes incluidos náusea, diarrea, dispepsia, vómito, enfermedad por reflujo gastroesofágico y dolor abdominal. Pueden requerirse reducciones temporales de la dosis o suspensiones [*ver Advertencias y Precauciones (5.4)*].

Fumadores

Alentar a los pacientes a dejar de fumar antes del tratamiento con ESBRIET y evitar fumar cuando usen ESBRIET [*ver Farmacología Clínica (12.3)*].

Tomar con alimentos

Indicar a los pacientes que tomen ESBRIET con alimentos para ayudar a disminuir las náuseas y los mareos.

Distribuido por:

Genentech USA, Inc.

Un miembro del Grupo Roche

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990

ESBRIET® es una marca comercial registrada en EE. UU. de Genentech, Inc.

© 2023 Genentech, USA, Inc.

Información para el Paciente
ESBRIET (es-BREE-et)
(pirfenidona)
cápsulas y comprimidos recubiertos

¿Qué es ESBRIET?

- ESBRIET es un medicamento con receta utilizado para tratar a personas con una enfermedad pulmonar denominada fibrosis pulmonar idiopática (FPI).
- No se conoce si ESBRIET es seguro y efectivo en los niños.

Antes de empezar a tomar ESBRIET, informe a su médico acerca de todas sus afecciones médicas, incluido si usted:

- tiene problemas hepáticos
- tiene problemas renales
- es fumador/a
- está embarazada o planea embarazarse. No se conoce si ESBRIET dañará a su bebé no nacido.
- está lactando o planea lactar. No se conoce si ESBRIET pasa a la leche materna. Usted y su doctor deben decidir si tomará ESBRIET.

Informe a su médico sobre todas las medicinas que toma, incluidos medicamentos recetados, de venta libre, vitaminas y suplementos herbales.

¿Cómo debo tomar ESBRIET?

- Tome ESBRIET exactamente como su médico le indique.
 - Su médico puede cambiar su dosis de ESBRIET según sea necesario.
 - Tome ESBRIET con los alimentos a la misma hora todos los días. Esto puede ayudar a disminuir las náuseas y los mareos.
 - **ESBRIET 267 mg se suministra como una cápsula blanca a blanquecina o como un comprimido amarillo.**
- Si le han recetado ESBRIET 267 mg, tómelo de la siguiente manera:**
- Tome 1 cápsula o comprimido de ESBRIET 267 mg 3 veces al día durante los días 1 al 7.
 - Tome 2 cápsulas o comprimidos de ESBRIET 267 mg 3 veces al día durante los días 8 al 14.
 - Tome 3 cápsulas o comprimidos de ESBRIET 267 mg 3 veces al día el día 15 y diariamente a partir de entonces.

Esquema de Dosificación de ESBRIET 267 mg				
Semana	Mañana (Desayuno)	Tarde (Almuerzo)	Noche (Cena)	Número total de píldoras al día
Días 1-7	1	1	1	3
Días 8-14	2	2	2	6
Días 15 en adelante	3	3	3	9

- **Si le recetaron los comprimidos recubiertos marrones de ESBRIET 801 mg, tómelos de esta manera:**
- Tome un comprimido marrón de ESBRIET 801 mg 3 veces al día.

Esquema de Dosificación de ESBRIET 801 mg				
Semana	Mañana (Desayuno)	Tarde (Almuerzo)	Noche (Cena)	Número total de píldoras al día
Días 15 en adelante	1	1	1	3

- Si omite 14 días o más de ESBRIET llame a su médico de inmediato para recibir más instrucciones acerca de cómo tomar su medicamento.
- **No** tome 2 dosis al mismo tiempo para compensar la dosis olvidada.
- **No** tome más de 3 dosis cada día.

- Si toma demasiado ESBRIET, llame a su médico o vaya de inmediato al servicio de emergencia hospitalaria más cercano.
- Su médico debe realizar ciertas pruebas de sangre antes de que usted comience a tomar ESBRIET.

¿Qué debo evitar mientras estoy tomando ESBRIET?

- Evite la luz solar. ESBRIET puede hacer su piel sensible al sol y a la luz de lámparas solares y cámaras bronceadoras. Usted podría sufrir una quemadura solar severa. Use protector solar (SPF 50) y utilice sombrero y ropa que cubra su piel si tiene que exponerse a la luz solar. Hable con su médico si sufre una quemadura solar o un sarpullido.
- Evite tomar ESBRIET con otros medicamentos que puedan hacer su piel sensible al sol y a la luz de lámparas solares y cámaras bronceadoras.
- Evite fumar. Fumar puede afectar el buen funcionamiento de ESBRIET.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ESBRIET?

ESBRIET puede causar efectos secundarios, que incluyen:

- **problemas hepáticos.** Llame a su médico de inmediato si tiene síntomas inexplicables tales como coloración amarilla en su piel o en la parte blanca de sus ojos (ictericia), orina oscura o marrón (color té), dolor en el lado superior derecho del área de su estómago (abdomen), sangrado o aparición de hematomas más fácilmente de lo normal, o se siente cansado.

Su médico hará pruebas de sangre para evaluar cómo está funcionando su hígado durante su tratamiento con ESBRIET.

- **sensibilidad a la luz solar (fotosensibilidad) y sarpullido.** Ver “¿Qué debo evitar mientras estoy tomando ESBRIET?”
- **reacciones cutáneas graves.** Llame a su médico de inmediato si tiene una reacción grave en la piel, como ampollas, sarpullido, llagas en la boca, urticaria o cualquier otro síntoma grave en la piel. Es posible que su médico deba suspender el tratamiento con ESBRIET.
- **problemas estomacales.** ESBRIET puede causar problemas estomacales tales como náusea, vómito, diarrea, indigestión, ardor epigástrico y dolor estomacal. Informe a su médico de inmediato si sus problemas estomacales empeoran o no desaparecen. Su médico puede necesitar realizar cambios en su dosis de ESBRIET.

Los efectos secundarios más comunes de ESBRIET incluyen sensación de fatiga, insomnio, infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis, dolor de cabeza, mareo, disminución del peso y disminución o pérdida del apetito.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de ESBRIET. Llame a su médico para recibir asesoramiento acerca de los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar ESBRIET?

- Almacene las cápsulas y comprimidos de ESBRIET a temperatura ambiente, 77 °F (25 °C).
- Conserve en un recipiente bien cerrado.

Descarte con seguridad cualquier ESBRIET que esté vencido o ya no se necesite. **Conserve ESBRIET y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Información general acerca de la seguridad y uso efectivo de ESBRIET.

Los medicamentos algunas veces se recetan para otros propósitos que los descritos en un folleto de Información para el Paciente. No use ESBRIET para una afección para la que no fue recetado. No administre ESBRIET a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Los puede dañar. Puede pedirle a su farmacéutico o a su médico información acerca de ESBRIET escrita para profesionales médicos.

¿Cuáles son los ingredientes de las cápsulas de ESBRIET?

Ingrediente activo: pirfenidona

Ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona y estereato de magnesio

Cubierta de la cápsula: gelatina y dióxido de titanio

Tinta de impresión marrón de la cápsula: laca, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, propilenglicol, hidróxido de amonio

¿Cuáles son los ingredientes de los comprimidos recubiertos de ESBRIET?

Ingrediente activo: pirfenidona

Ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, sílica anhidra coloidal, povidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol (polietilenglicol), talco y óxido de hierro

Para obtener más información visite www.ESBRIET.com o llame al 1-888-835-2555.

© 2023 Genentech, USA, Inc.

Esta Información para el Paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.

Revisado: febrero de 2023