

MISOFAGAN® 267

PIRFENIDONA 267 mg

Cápsulas duras

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de MISOFAGAN® 267 contiene: Pírfenidona 267 mg. Excipientes: Croscarmelosa sódica, Lactosa monohidrato, Povidona, Estearato de magnesio, Dióxido de titanio, FDC Yellow 6, FDC Red 40, Gelatina incolora.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor.
Clasificación ATC: L04AX05

INDICACIONES

MISOFAGAN® 267 está indicado en adultos para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) leve a moderada.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

El mecanismo de acción de Pírfenidona aún no se conoce bien. Sin embargo, los datos de estudios *in vitro* y en modelos animales indican que Pírfenidona tiene propiedades antifibróticas y antiinflamatorias.

La FPI es una enfermedad pulmonar fibrótica e inflamatoria crónica que se ve afectada por la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias, entre ellas el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-1 beta (IL-1 β), habiéndose demostrado que Pírfenidona reduce la acumulación de células inflamatorias en respuesta a diversos estímulos.

Pírfenidona 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 factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de Pírfenidona sobre el intervalo QT en un estudio aleatorizado, controlado con placebo o positivo paralelo en 160 adultos voluntarios sanos que recibieron Pírfenidona 2403 mg/día (dosis recomendada) y 4005 mg/día (1,6 veces la dosis recomendada) o placebo durante 10 días, o una dosis única de 400 mg de moxifloxacina (control activo).

La mediana de cambio máximo en el intervalo QT desde el inicio del estudio fue 3,2 mseg y 2,2 mseg para Pírfenidona 2403 mg/día y 4005 mg/día en comparación con placebo, respectivamente. Ningún voluntario tuvo un intervalo QTc >480 mseg o cambio desde la línea basal > 60 ms. Si bien no se evidenció que Pírfenidona prolongue el intervalo QTc, no fue posible obtener una conclusión definitiva ya que el control positivo (moxifloxacina) no actuó según lo esperado y Pírfenidona a 4005 mg/día no alcanzó el máximo aumento de exposición con la administración concomitante de fluvoxamina, un inhibidor potente de CYP1A2.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluó la eficacia de Pírfenidona en pacientes con FPI en tres estudios Fase 3, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos (Estudios 1, 2 y 3).

El Estudio 1 comparó Pírfenidona 2403 mg/día (n=278) frente a placebo (n=277) durante 52 semanas. Los Estudios 2 y 3 fueron casi idénticos en su diseño, con pocas excepciones, como la inclusión de un grupo de tratamiento de dosis intermedia en el Estudio 2. Dicho estudio comparó el tratamiento con Pírfenidona 2403 mg/día (n=174) o Pírfenidona 1197 mg/día (n=87) con placebo (n=174), mientras que el Estudio 3 comparó Pírfenidona 2403 mg/día (n=171) con placebo (n=173). Se administró Pírfenidona tres veces al día con alimentos durante un mínimo de 72 semanas. Los pacientes continuaron el tratamiento hasta que el último completó las 72 semanas, lo que incluyó observaciones en el estudio de aproximadamente 120 semanas de tratamiento. El criterio de valoración primario fue la variación en el porcentaje de capacidad vital forzada (%CVF) esperada entre el momento basal y el final del estudio, medido 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 incluyeron pacientes adultos con diagnóstico clínico y radiográfico de FPI (con o sin biopsia pulmonar quirúrgica), sin evidencia o sospecha de un diagnóstico alternativo para enfermedad pulmonar intersticial (EPI). Los pacientes elegibles tenían un %CVF \geq 50% y un porcentaje de capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (%DL_{CO}) \geq 30% (Estudio 1) o 35% (Estudios 2 y 3) basales. Completaron el tratamiento más del 80% de los pacientes en los tres estudios.

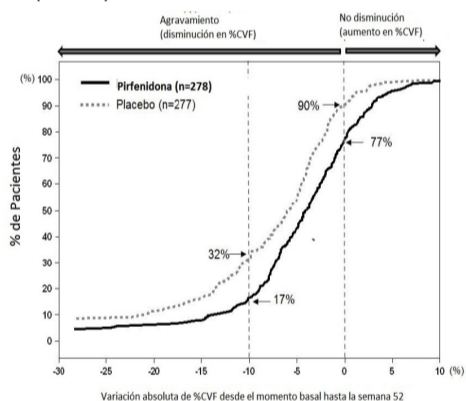
En estos tres estudios, 1247 pacientes con FPI fueron aleatorizados a recibir Pírfenidona 2403 mg/día (n=623) o placebo (n=624). Las características basales fueron generalmente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 67 años (intervalo 40-80 años), 74% fueron hombres, 95% blancos y 65% fumadores actuales o exfumadores. Aproximadamente 93% de los pacientes cumplieron los criterios para una FPI definitiva en tomografía computarizada de alta resolución (TCAR). La mediana basal de %CVF y %DL_{CO} fue 72% y 46%, respectivamente. Suspendieron el tratamiento alrededor del 15% de los pacientes de cada grupo.

Variación en el %CVF esperada entre el momento basal y el final del estudio

En el Estudio 1, el análisis de eficacia primario para la variación en %CVF desde el momento basal hasta la semana 52 demostró un efecto estadísticamente significativo de Pírfenidona 2403 mg/día (n=278) en comparación con placebo (n=277) usando ANCOVA por rangos con datos faltantes debido a muerte como rango más bajo. En el estudio 2 se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en la semana 72 para la variación en %CVF desde el momento basal. En el estudio 3 no hubo diferencias estadísticamente significativas en la semana 72 para el cambio la variación en %CVF desde el momento basal.

La Figura 1 detalla la distribución acumulada de todos los puntos de corte para la variación en %CVF desde el momento basal hasta la semana 52 en el Estudio 1. Para todas las categorías de disminución de la función pulmonar, la proporción de pacientes que disminuyeron fue menor con Pírfenidona que con placebo. El Estudio 2 mostró resultados similares.

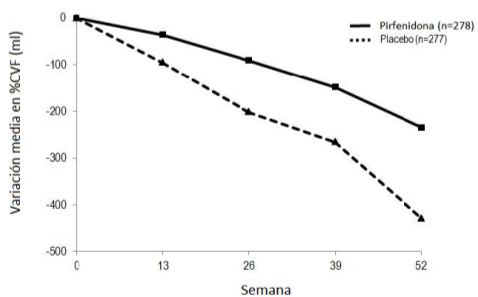
Figura 1. Distribución acumulada de pacientes por variación en el %CVF esperado desde el momento basal hasta la semana 52 (Estudio 1). Las líneas discontinuas indican disminución \geq 10% o disminución \geq 0%.



Variación media en CVF respecto al basal (en ml)

En el Estudio 1, se observó una reducción en la disminución media en CVF (en ml) en pacientes que recibieron Pírfenidona 2403 mg/día (-235 ml) en comparación con placebo (-428 ml) (diferencia media 193 ml) en la semana 52 (ver Figura 2). En el Estudio 2, también se observó una reducción en la disminución del volumen de CVF en pacientes que recibieron Pírfenidona 2403 mg/día en comparación con placebo (diferencia media 157 ml) en la semana 72. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la disminución del volumen de CVF en el Estudio 3.

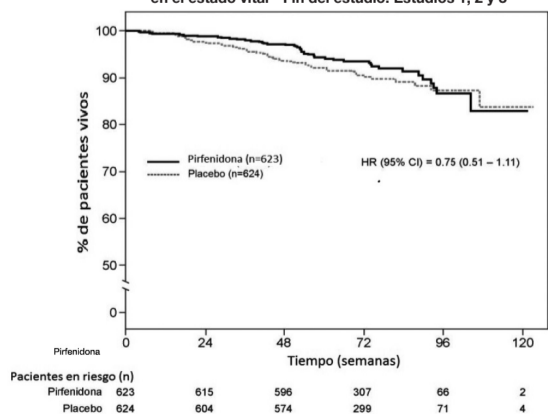
Figura 2: Variación media desde el momento basal en CVF (Estudio 1)



Sobrevivida

Se evaluó la supervivida con Pírfenidona en comparación con placebo en los Estudios 1, 2 y 3 como un análisis exploratorio de respaldo del criterio de valoración primario (CVF). La mortalidad por cualquier causa se evaluó durante el estudio y el período de seguimiento disponible, independientemente de la causa de muerte y de la continuación del tratamiento. La mortalidad por cualquier causa no mostró una diferencia estadísticamente significativa (ver Figura 3).

Figura 3: Estimaciones de Kaplan-Meier de la mortalidad por cualquier causa en el estado vital - Fin del estudio: Estudios 1, 2 y 3



FARMACOCINÉTICA

Absorción

La administración de las cápsulas de Pírfenidona con alimentos reduce la concentración máxima (C_{max}) en un 50% y tiene un efecto menor en el área bajo la curva (AUC) que cuando se administra en ayunas. Luego de una dosis única de 801 mg vía oral a voluntarios adultos sanos de más edad (50-66 años) en condiciones posprandiales, la velocidad de absorción de Pírfenidona disminuyó, mientras que el AUC en condiciones posprandiales fue aproximadamente igual al 80-85% del AUC en ayunas y la C_{max} se alcanzó entre 30 min y 4 horas (tiempo medio: 0,5 horas). La mediana del tiempo máximo (T_{max}) aumentó de 0,5 a 3 horas con alimentos. La C_{max} y AUC_{0-inf} disminuyeron un 49% y un 16% con los alimentos, respectivamente. Se demostró bioequivalencia en estado de ayunas, comparando el comprimido de 801 mg con tres cápsulas de 267 mg. El efecto de los alimentos en el AUC oral de Pírfenidona fue coherente entre las formulaciones de comprimidos y cápsulas. La incidencia de reacciones adversas (náuseas y mareos) fue menor en los sujetos en condiciones posprandiales que en el grupo en ayunas. En los estudios controlados en pacientes con FPI, Pírfenidona se administró con alimentos. Por consiguiente, se recomienda la administración de Pírfenidona con alimentos para reducir la incidencia de náuseas y mareos. La biodisponibilidad absoluta de Pírfenidona no se ha determinado en humanos.

Distribución

Pírfenidona se une a proteínas plasmáticas humanas, principalmente a la albúmina sérica, independiente de la concentración en el rango de concentraciones observado en los estudios clínicos. El porcentaje medio total de unión fue 58% en las concentraciones observadas en estudios clínicos (entre 1 y 10 μ g/ml). El volumen de distribución medio aparente por vía oral en estado de equilibrio es de 59 a 71 litros.

Biometabolización

El 70-80% de Pírfenidona es metabolizada mediante CYP1A2 y en menor proporción por otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1. La administración oral de Pírfenidona da como resultado la formación de cuatro metabolitos. En humanos, solo Pírfenidona y la 5-carboxipírfenidona están presentes en el plasma en cantidades significativas. La relación media de metabolito a original osciló entre 0,6 y 0,7. Ningún estudio formal con radiomarcación evaluó el metabolismo de Pírfenidona en humanos. Los estudios *in vitro* indican cierta actividad farmacológicamente relevante del metabolito principal (5-carboxipírfenidona), en concentraciones muy por encima de las concentraciones plasmáticas máximas en pacientes con FPI.

Eliminación

La semivida de eliminación aparente terminal fue de aproximadamente 3 horas. Aproximadamente el 80% de la dosis de Pírfenidona administrada por vía oral se elimina en la orina. La mayor parte de Pírfenidona se excreta en forma del metabolito 5-carboxipírfenidona (aproximadamente 99,6%), excretándose intacta en la orina menos del 1% de Pírfenidona.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Se comparó la farmacocinética de Pírfenidona y del metabolito 5-carboxipírfenidona en 12 sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y 12 con función hepática normal. Los resultados mostraron que la exposición media, AUC_{0-inf} y C_{max} de Pírfenidona aumentaron 1,6 y 1,4 veces en sujetos con insuficiencia hepática moderada, respectivamente. La exposición a 5-carboxipírfenidona no cambió significativamente en sujetos con insuficiencia hepática moderada.

Pírfenidona debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, a quienes se debe controlar estrechamente para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2. Pírfenidona está contraindicada en insuficiencia hepática grave y en enfermedad hepática terminal.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de Pírfenidona y el metabolito 5-carboxipírfenidona se estudiaron en 18 pacientes con insuficiencia renal (n=6/grupo) leve (clearance de creatinina [Clcr] 50-80 ml/min), moderada (Clcr 30-50 ml/min) y grave (Clcr < 30 ml/min) y en 6 sujetos con función renal normal (Clcr \geq 80 ml/min). Los resultados mostraron que el AUC_{0-inf} de Pírfenidona aumentó aproximadamente 1,4, 1,5 y 1,2 veces en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente. El correspondiente AUC_{0-inf} de 5-carboxipírfenidona aumentó 1,7, 3,4 y 5,6 veces, aunque el cambio en los pacientes con insuficiencia renal leve no fue estadísticamente significativo. El clearance renal de 5-carboxipírfenidona disminuyó significativamente en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave.

La farmacocinética y la seguridad de Pírfenidona no se han estudiado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que requieren diálisis.

Los análisis farmacocinéticos de poblaciones realizados en cuatro estudios en sujetos sanos o con insuficiencia renal, y en un estudio en pacientes con FPI, no han indicado efectos clínicamente relevantes de la edad, el género, la raza o el tamaño corporal en la farmacocinética de Pírfenidona.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con MISOFAGAN® 267 debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de FPI.

Posología

Adultos

Se deben realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con MISOFAGAN® 267.

Una vez iniciado el tratamiento se debe aumentar la dosis gradualmente, en un período de 14 días, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 9 cápsulas duras al día. El cronograma es:

Días 1 a 7: una cápsula dura, tres veces al día (801 mg/día)

Días 8 a 14: dos cápsulas duras, tres veces al día (1602 mg/día)

A partir del día 15: tres cápsulas duras, tres veces al día (2403 mg/día)

La dosis diaria de mantenimiento de MISOFAGAN® 267 para los pacientes con FPI es de tres cápsulas duras de 267 mg tres veces al día con alimentos, o un total de 2403 mg/día.

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2403 mg/día.

Los pacientes no deben tomar más de 3 dosis por día. Los pacientes no deben tomar 2 dosis al mismo tiempo para compensar la dosis olvidada.

Los pacientes que dejen de tomar MISOFAGAN® 267 durante 14 o más días consecutivos deben reiniciar el tratamiento con un aumento gradual de la dosis durante las primeras 2 semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.

Si el tratamiento se interrumpe durante menos de 14 días, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.

Ajuste de la dosis debido a reacciones adversas

Efectos secundarios gastrointestinales: Si el paciente experimenta intolerancia al tratamiento debido a efectos secundarios gastrointestinales, se le debe recomendar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de MISOFAGAN® 267, según corresponda, a 1-2 cápsulas duras 2 o 3 veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada que el paciente tolere. Si los síntomas persisten, es posible que sea necesario interrumpir el tratamiento durante 1 o 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 recomendar el uso diario de protector solar y evitar la exposición al sol. Se puede reducir la dosis de MISOFAGAN® 267 a 3 cápsulas (1 cápsula duras 3 veces al día). Si persiste la erupción cutánea al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con MISOFAGAN® 267 durante 15 días y volver a aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de la misma forma que se hizo con 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 MISOFAGAN® 267 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 MISOFAGAN® 267 o suspender el tratamiento siguiendo las indicaciones dadas:

Si un paciente presenta elevaciones de ALT y/o AST $>$ 3 y \leq 5 veces el límite superior normal (LSN) sin síntomas o hiperbilirrubinemia después de iniciar el tratamiento con MISOFAGAN® 267, se debe:

- Suspender cualquier medicamento que pueda interferir, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente.

- Repetir las pruebas de la función hepática, según criterio clínico.

• Si es clínicamente apropiada, la dosis diaria se puede mantener, reducir o interrumpir (p. ej., hasta que las pruebas de la función hepática estén dentro de los límites normales) con un nuevo aumento gradual hasta alcanzar la dosis diaria recomendada que el paciente tolere.

Si un paciente presenta elevaciones de ALT y/o AST $>$ 3 y \leq 5 acompañadas de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe:

- Suspender permanentemente el tratamiento con MISOFAGAN® 267.

- No volver a reanudar el tratamiento con MISOFAGAN® 267.

Si un paciente presenta elevaciones de ALT y/o AST $>$ 5, se debe:

- Suspender permanentemente el tratamiento con MISOFAGAN® 267.

- No volver a reanudar el tratamiento del paciente con MISOFAGAN® 267

Ajuste de la dosis debido a interacciones con otros medicamentos

Inhibidores potentes de CYP1A2 (p. ej., fluvoxamina, enoxacina): Reducir MISOFAGAN® 267 a 267 mg tres veces al día (801 mg/día).

Inhibidores moderados de CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacina): Reducir MISOFAGAN® 267 a 534 mg tres veces al día (1602 mg/día) con el uso concomitante de 750 mg de ciprofloxacina dos veces al día.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos, 714 (67%) pacientes que recibieron Pírfenidona tenían \geq 65 años, mientras que 231 (22%) tenían \geq 75 años. No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada y jóvenes. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años o mayores.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). No obstante, las concentraciones plasmáticas de Pírfenidona pueden estar elevadas en algunos pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, por lo que se recomienda precaución cuando se administre el tratamiento con MISOFAGAN® 267 en esta población. Se deben controlar las reacciones adversas y considerar el ajuste de dosis o la suspensión de MISOFAGAN® 267 según sea necesario.

La seguridad, eficacia y farmacocinética de Pírfenidona no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). MISOFAGAN® 267 no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.

Insuficiencia renal

MISOFAGAN® 267 debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve (Clcr 50-80 ml/min), moderada (Clcr 30-50 ml/min) o grave (Clcr < 30 ml/min). Se deben controlar las reacciones adversas y considerar el ajuste de dosis o la suspensión de MISOFAGAN® 267 según sea necesario.

La seguridad, eficacia y farmacocinética de Pírfenidona no se han estudiado en pacientes con enfermedad renal terminal que necesite diálisis. No se recomienda el uso de MISOFAGAN® 267 en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que requieren diálisis.

Población pediátrica

No ha sido estudiada la eficacia y seguridad en niños.

Modo de administración

MISOFAGAN® 267 se debe administrar por vía oral. MISOFAGAN® 267 debe tragarse entera con agua y alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a Pírfenidona o a alguno de los excipientes.
- Antecedentes de angioedema con Pírfenidona.
- Uso concomitante de fluvoxamina (ver PRECAUCIONES-Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

- Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS).

- Insuficiencia renal grave (Clcr < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que necesite diálisis.

ADVERTENCIAS

Enzimas hepáticas elevadas y lesión hepática inducida por fármacos

Se han reportado casos de lesión hepática inducida por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés) con Pírfenidona. En el período poscomercialización, se informaron casos no graves y graves de DILI, incluyendo un caso de lesión hepática grave con desenlace fatal. Los pacientes que recibieron Pírfenidona 2403 mg/día en tres estudios Fase III presentaron mayor incidencia de elevaciones en ALT y/o AST \geq 3 veces el LSN que los pacientes que recibieron placebo (3,7% frente 0,8%, respectivamente). Se presentaron elevaciones de ALT o AST \geq 10 veces el LSN en el 0,3% de los pacientes en el grupo de Pírfenidona 2403 mg/día y en el 0,2% de los pacientes en el grupo placebo. Los aumentos en ALT y AST \geq 3 veces el LSN se revirtieron con el ajuste de dosis o la interrupción del tratamiento. Se deben realizar pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con Pírfenidona, a intervalos mensuales durante los primeros 6 meses, posteriormente cada 3 meses, y según esté clínicamente indicado. Se deben monitorear las pruebas de función hepática inmediatamente en pacientes con síntomas



sugestivos de lesión hepática, como fatiga, anorexia, dolor en hipocondrio derecho, orina oscura o ictericia. El ajuste o interrupción de la dosis pueden ser necesarios para las elevaciones de las enzimas hepáticas.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se recomienda precaución cuando se administre Pirfenidona a pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh) debido a la posibilidad de una mayor exposición a este medicamento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo algún inhibidor CYP1A2. Pirfenidona no se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática grave, por lo que no se recomienda su administración a esos pacientes.

Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad

Los pacientes que recibieron Pirfenidona 2403 mg/día en los tres estudios Fase III presentaron una mayor incidencia de reacciones de fotosensibilidad (9%) en comparación con los tratados con placebo (1%). La mayoría de las reacciones de fotosensibilidad ocurrieron durante los primeros 6 meses. 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 el uso diario de protector solar (FPS 50 o superior) y ropa que les proteja de la exposición al sol, y que eviten otros medicamentos que causen 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 (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Trastornos gastrointestinales

En los estudios clínicos, los pacientes en los grupos de tratamiento con Pirfenidona reportaron con mayor frecuencia trastornos gastrointestinales como náuseas, diarrea, dispepsia, vómitos, reflujo gastroesofágico y dolor abdominal en comparación con el grupo placebo. El 18,5% de los pacientes en el grupo de Pirfenidona 2403 mg/día requirieron reducción o interrupción de la dosis por trastornos gastrointestinales en comparación con el 5,8% de los del grupo placebo; el 2,2% de los pacientes en el grupo de Pirfenidona 2403 mg/día interrumpieron el tratamiento debido a un trastorno gastrointestinal, en comparación con 1,0% en el grupo placebo. Los trastornos gastrointestinales más frecuentes (> 2%) que condujeron a reducción o interrupción de la dosis fueron náuseas, diarrea, vómitos y dispepsia. La incidencia de trastornos gastrointestinales fue más alta al inicio del tratamiento (sobre todo durante los primeros 3 meses) y disminuyó con el tiempo. En algunos casos de reacciones adversas gastrointestinales pueden ser necesarios ajustes de dosis.

Angioedema

Durante la poscomercialización se han recibido notificaciones de angioedemas (algunas graves) como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que pueden estar asociadas a disnea y sibilancias, relacionadas con el uso de Pirfenidona. Por lo tanto, los pacientes que desarrollen signos o síntomas de angioedema deben suspender inmediatamente el tratamiento. Los pacientes con angioedema se deben tratar de acuerdo con las guías de tratamiento correspondientes. **MISOFAGAN® 267** no se debe utilizar en pacientes con antecedentes de angioedema debido a Pirfenidona.

Mareos

Se han descrito mareos en pacientes tratados con Pirfenidona. Los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación. En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes que experimentaron mareos tuvieron un único episodio, y estos se resolvieron con una mediana de duración de 22 días. Si los mareos no mejoran o se hacen más intensos, es posible que haya que ajustar la dosis o incluso interrumpir el tratamiento con Pirfenidona.

Cansancio

Se ha descrito cansancio en pacientes tratados con Pirfenidona. 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 la pérdida de peso tiene relevancia clínica.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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 potencial de Pirfenidona para inhibir CYP2C9, 2C19 o 1A2 se evaluó *in vitro* a concentraciones de hasta 1000 µM (aproximadamente 10 veces la C_{max} humana media). Pirfenidona mostró una inhibición dependiente de la concentración en CYP2C9, 2C19 o 1A2, 2D6 y 3A4. A 1000 µM, Pirfenidona inhibió la actividad de estas enzimas en un 30,4%, 27,5%, 34,1%, 21% y 9,6%, respectivamente. El efecto de Pirfenidona sobre la farmacocinética y la seguridad de los sustratos CYP2C9, 2C19, 1A2, 2D6 y 3A4 no se ha evaluado en humanos.

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 del CYP1A2

En un estudio Fase I de dosis única en 25 no fumadores sanos y 25 fumadores, la administración conjunta de Pirfenidona y fluvoxamina (un potente inhibidor de CYP1A2 que también tiene efectos inhibidores en otras isoenzimas CYP como CYP2C9, 2C19 y 2D6) multiplicó por 4 la exposición a Pirfenidona en pacientes no fumadores y por 7 en fumadores.

Pirfenidona está contraindicado en pacientes que están tomando 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 *clearance* de Pirfenidona. Durante el tratamiento con Pirfenidona deben evitarse también otros tratamientos inhibidores tanto de CYP1A2 como 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 dura, tres veces al día). Los pacientes deben ser monitoreados por si aparecieran reacciones relacionadas con el tratamiento con Pirfenidona. Suspended el tratamiento con Pirfenidona si fuere necesario.

En un estudio de interacción farmacológica de dosis única en 27 sujetos sanos, la administración conjunta de Pirfenidona y ciprofloxacina de 750 mg (un inhibidor moderado del CYP1A2) aumentó la exposición a Pirfenidona en un 81%. Si no se puede evitar utilizar ciprofloxacina a la dosis de 750 mg 2 veces al día, la dosis de Pirfenidona debe reducirse a 1602 mg (2 cápsulas duras, 3 veces al día). Pirfenidona debe utilizarse con precaución también cuando se utiliza ciprofloxacina a una dosis de 250 mg o 500 mg una vez o 2 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 juntamente con inhibidores potentes de una o más de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de Pirfenidona, como CYP2C9 (p. ej., amiodarona, flucanazol), 2C19 (p. ej., cloranfenicol), 2D6 (p. ej., fluoxetina, paroxetina) y 2E1.

Tabaco e inductores de CYP1A2

Un estudio de interacción Fase I de una dosis oral única de 801 mg de Pirfenidona en 25 fumadores y 25 no fumadores sanos 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; AUC_{0-∞} y C_{max} de Pirfenidona en fumadores fueron 46% y 68% de aquellos en no fumadores, respectivamente. El tabaco puede aumentar el *clearance* 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 inductores 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 rifamicina) puede producir un marcado descenso de las concentraciones plasmáticas de Pirfenidona. Esos otros medicamentos deben evitarse en la medida de lo posible.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

En ratas que recibieron dosis altas (≥ 1000 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 y posible acumulación de Pirfenidona o sus metabolitos en la leche (ver **FARMACOCINÉTICA**). No se puede excluir un riesgo para el lactante.

Se tiene que tomar la decisión de interrumpir la lactancia o el tratamiento con Pirfenidona, tras evaluar 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 (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**).

Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad de dosis repetidas se observaron aumento del peso del hígado en ratones, ratas y perros, a menudo acompañados de hipertrofia centrilobulillar hepática. Este efecto fue reversible al suspender el tratamiento. En los estudios de carcinogenicidad realizados en ratas y ratones se observó un aumento de la incidencia de tumores hepáticos. En un estudio de carcinogenicidad de 24 meses en ratones B6C3F1, Pirfenidona causó aumentos estadísticamente significativos de la combinación de adenoma hepatocelular y carcinoma y hepatoblastoma en ratones machos a dosis ≥ 800 mg/kg (aproximadamente 0,4 veces la dosis diaria máxima recomendada [DDMR]). Se produjeron aumentos estadísticamente significativos relacionados con la dosis de la combinación de adenoma hepatocelular y carcinoma en ratones hembra a dosis ≥ 2000 mg/kg (aproximadamente 0,7 veces la DDMR). En un estudio de carcinogenicidad de 24 meses en ratas Fischer, Pirfenidona causó aumentos estadísticamente significativos de la combinación de adenoma hepatocelular y carcinoma en ratas macho a dosis ≥ 750 mg/kg (aproximadamente 1,9 veces la exposición a DDMR en adultos). Hubo aumentos estadísticamente significativos de la combinación de adenoma y carcinoma hepatocelular y la combinación de adenocarcinoma uterino y adenoma a una dosis de 1500 mg/kg/día (aproximadamente 3,0 veces la DDMR). Estos hallazgos hepáticos son compatibles con la inducción de las enzimas microsomales hepáticas, efecto que no se ha observado en los pacientes que reciben Pirfenidona. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos tumorales en roedores para humanos.

En ratas hembra que recibieron 1500 mg/kg al día, 37 veces la dosis humana de 2403 mg/día, se observó un aumento estadísticamente significativo de los tumores uterinos. Los resultados de los estudios mecanísticos indican que la aparición de tumores uterinos está probablemente relacionada con un desequilibrio crónico de las hormonas sexuales mediadas por la dopamina que afecta a un mecanismo endocrino específico de la rata que no está presente en el ser humano.

Los estudios de toxicología para la reproducción han demostrado la ausencia de efectos adversos en la fertilidad de los machos y las hembras, así como en el desarrollo posnatal de las crías de las ratas, sin evidencias de teratogenicidad en ratas (1000 mg/kg al día) ni en conejos (300 mg/kg al día).

En un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embrionario, ratas hembras recibieron Pirfenidona en dosis orales de 0, 50, 150, 450 y 1000 mg/kg/día desde 2 semanas antes del apareamiento, durante la fase de apareamiento y durante los períodos tempranos de desarrollo embrionario desde los días de gestación (GD) 0 a 5 y organogénesis desde GD 6 a 17. En un estudio de desarrollo embrionario, conejas preñadas recibieron Pirfenidona en dosis orales de 0, 30, 100 y 300 mg/kg/día durante todo el período de organogénesis de GD 6 a 18. En estos estudios, Pirfenidona a dosis de hasta 3 y 2 veces, respectivamente, la DDMR en adultos (en mg/m² a dosis orales maternas de hasta 1000 mg/kg/día en ratas y 300 mg/kg/día en conejos, respectivamente) no revelaron evidencia de deterioro de la fertilidad o daño fetal debido a Pirfenidona. En presencia de toxicidad materna, se observaron ciclos acíclicos/irregulares (p. ej. ciclo estral prolongado) en ratas a dosis ≥ MRDD en adultos aproximadamente (en mg/m² a dosis maternas ≥ 450 mg/kg/día). En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas hembras que recibieron Pirfenidona en dosis orales de 0, 100, 300 y 1000 mg/kg/día desde GD 7 hasta el día 20 de lactancia, se observaron prolongación del período de gestación, disminución de la cantidad de recién nacidos vivos y reducción de la viabilidad y el peso corporal fetal a una dosis oral de aproximadamente 3 veces la DDMR en adultos (en mg/m² a una dosis oral materna de 1000 mg/kg/día).

En animales, Pirfenidona y/o sus metabolitos atraviesan la placenta y pueden acumularse en el líquido amniótico. En ratas que recibieron dosis altas (≥ 450 mg/kg al día) se observó una prolongación del ciclo estrógeno y una elevada incidencia de ciclos irregulares. En ratas que recibieron dosis altas (≥ 1000 mg/kg al día) se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal. Los estudios realizados en ratas lactantes indican que Pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche y pueden acumularse en ella.

Pirfenidona no mostró indicios de actividad mutagénica o genotóxica en las pruebas de mutagenicidad en bacterias, aberración cromosómica en células pulmonares de hámster chino y micronúcleos en ratones y cuando se evaluó bajo exposición de luz UV no fue mutagénica. Cuando se evaluó bajo exposición UV, Pirfenidona dio positivo en un

ensayo fotoclastogénico realizado en células de pulmón de hámster chino.

En cobayas se observó fototoxicidad e irritación tras la administración oral de Pirfenidona y con exposición a rayos UVA/UVB. La gravedad de las lesiones fototóxicas se redujo con la aplicación de una crema de protección solar.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pirfenidona puede causar mareos y cansancio, por lo que puede afectar a 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

Dado que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica. La seguridad de Pirfenidona se ha evaluado en estudios clínicos realizados en 1650 voluntarios sanos y pacientes. Se ha realizado seguimiento a más de 170 pacientes en estudios abiertos durante un período superior a cinco años, llegando, en algunos casos, a diez.

A la dosis recomendada de 2403 mg/día, el 14,6% de los pacientes del grupo de Pirfenidona en comparación con el 9,6% del grupo placebo interrumpieron permanentemente el tratamiento debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes (> 1%) que condujeron a interrupción del tratamiento fueron erupción cutánea y náuseas. Las reacciones adversas más frecuentes (> 3%) que condujeron a reducción o interrupción de la dosis fueron erupción cutánea, náuseas, diarrea y reacción por fotosensibilidad. Las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes tratados con Pirfenidona y más frecuentemente que con placebo se enumeran en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes tratados con Pirfenidona y más frecuentemente que con placebo en los Estudios 1, 2 y 3

| Reacción adversa | % de pacientes (0 a 118 semanas) | |
|--|----------------------------------|-----------------|
| | Pirfenidona 2403 mg/día (n=623) | Placebo (n=624) |
| Náuseas | 36% | 16% |
| Erupción | 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% |
| Dispepsia | 19% | 7% |
| Mareos | 18% | 11% |
| Vómitos | 13% | 6% |
| Anorexia | 13% | 5% |
| Reflujo gastroesofágico | 11% | 7% |
| Sinusitis | 11% | 10% |
| Insomnio | 10% | 7% |
| Pérdida de peso | 10% | 5% |
| Artralgia | 10% | 7% |

¹Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, distensión abdominal y molestias estomacales.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia (≥ 5 a < 10%) durante la experiencia en los estudios clínicos que compararon Pirfenidona a una dosis de 2403 mg/día con placebo fueron, respectivamente, las siguientes: reacción por fotosensibilidad (9% frente a 1%), pérdida del apetito (8% frente a 3%), prurito (8% frente a 5%), astenia (6% frente a 4%), disgeusia (6% frente a 2%) y dolor torácico no cardíaco (5% frente a 4%).

En la **Tabla 2** se recogen las reacciones adversas notificadas con una frecuencia igual o superior al 2%. Las reacciones adversas se ordenan por la clasificación de órganos y sistemas y, dentro de cada categoría de frecuencia: Muy frecuentes (≥ 1/10), Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), Poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100), Raras (≥ 1/10000 a < 1/1000), y se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas ordenadas por frecuencia y clasificación de órganos del sistema MedDRA

| | |
|---|---|
| Infecciones e infestaciones | |
| Frecuentes: | Infección de las vías respiratorias altas; infección de las vías urinarias |
| Trastornos de la sangre y sistema linfático | |
| Raro | Agranulocitosis ¹ |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Poco frecuente | Angioedema ¹ |
| 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 | Mareos, 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 | Reflujo gastroesofágico, vómitos, distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar gástrico, gastritis, constipación, 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 la ALT y AST ¹ |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Muy frecuentes | Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad |
| Frecuentes | Prurito, eritema, sequedad de piel, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Frecuentes | Mialgia, artralgia |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Muy frecuentes | Cansancio |
| Frecuentes | Astenia, dolor torácico no cardíaco |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | |
| Frecuentes | Quemaduras solares |

¹ Identificado a través de farmacovigilancia poscomercialización

Experiencia poscomercialización

Además de las reacciones adversas informadas en los estudios clínicos, se han reportado las siguientes durante el uso de Pirfenidona posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Agranulocitosis

Trastornos del sistema inmune: Angioedema

Trastornos hepatobiliares: Daño hepático inducido por fármacos

SOBREDOSIFICACIÓN

Existe una experiencia clínica limitada con las sobredosis. Se administraron varias dosis de Pirfenidona hasta un total de 4806 mg/día en forma de seis cápsulas duras de 267 mg tres veces al día a voluntarios adultos sanos durante un período de aumento gradual de la dosis de 12 días. Las reacciones adversas fueron leves, transitorias y compatibles con las reacciones adversas observadas con más frecuencia con 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 sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
Hospital Fernández: (011) 4808-2600/2655

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 63, 180, 252, 270, 500 y 1000 cápsulas duras, siendo estas dos últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivamente.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.806

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Santa Rosa 3676, Victoria, Partido de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Fecha de Revisión: Mayo 2020

9053-1-D/0220

