

Misofagan 267

Pirfenidona 267 mg

CÁPSULAS DURAS

Vía de administración oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **MISOFAGAN 267** contiene: Pirfenidona 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 Pirfenidona aún no se conoce bien. Sin embargo, los datos de estudios *in vitro* y en modelos animales indican que Pirfenidona 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-1β), habiéndose demostrado que Pirfenidona reduce la acumulación de células inflamatorias en respuesta a diversos estímulos.

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

Electrofisiología cardiaca

Se evaluó el efecto de Pirfenidona sobre el intervalo QT en un estudio aleatorizado, controlado con placebo o positivo paralelo en 160 adultos voluntarios sanos que recibieron Pirfenidona 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 Pirfenidona 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 Pirfenidona prolongue el intervalo QTc, no fue posible obtener una conclusión definitiva ya que el control positivo (moxifloxacina) no actuó según lo esperado y Pirfenidona 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 Pirfenidona 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 Pirfenidona 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 Pirfenidona 2403 mg/día (n= 174) o Pirfenidona 1197 mg/día (n= 87) con placebo (n= 174), mientras que el Estudio 3 comparó Pirfenidona 2403 mg/día (n= 171) con placebo (n= 173). Se administró Pirfenidona 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 ≥50 % y un porcentaje de capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (%DL_{CO}) ≥30 % (Estudio 1) o 35 % (Estudios 2 y 3) basales. Completaron el tratamiento más del 80 % de los pacientes en los tres estudios.

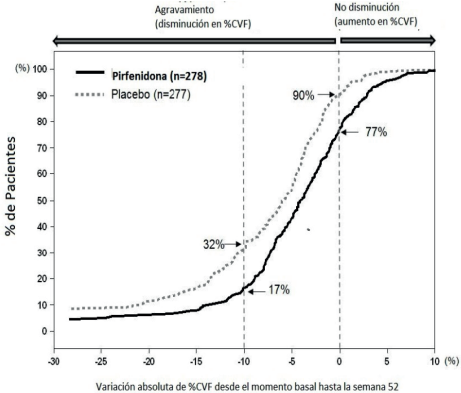
En estos tres estudios, 1247 pacientes con FPI fueron aleatorizados a recibir Pirfenidona 2403 mg/día (n= 623) o placebo (n= 624). Las características basales fueron generalmente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 67 años (intervalo 40-80 años), 74 % fueron hombres, 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 Pirfenidona 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 Pirfenidona que con placebo. El Estudio 2 mostró resultados similares.

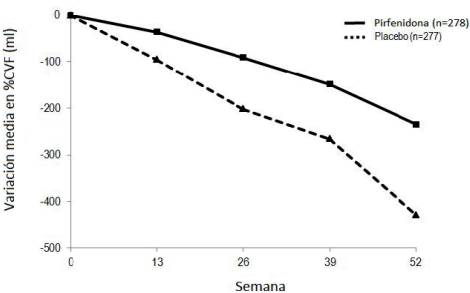
Figura 1. Distribución acumulada de pacientes por variación en el %CVF esperado desde el momento basal hasta la semana 52 (Estudio 1). Las líneas discontinuas indican disminución ≥10 % o disminución ≥0 %.



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 Pirfenidona 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 Pirfenidona 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.

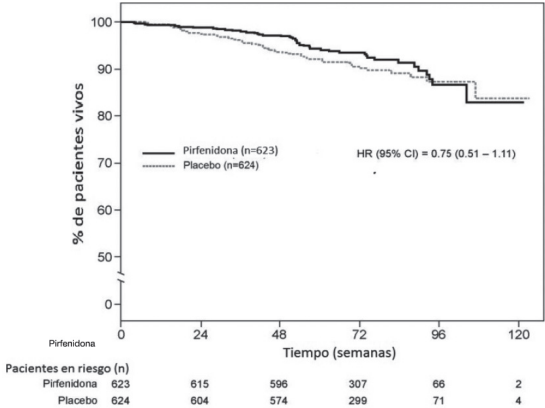
Figura 2: Variación media desde el momento basal en CVF (Estudio 1)



Sobrevida

Se evaluó la supervivencia con Pirfenidona 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 Pirfenidona 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 Pirfenidona 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-∞} 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 Pirfenidona 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, Pirfenidona se administró con alimentos. Por consiguiente, se recomienda la administración de Pirfenidona con alimentos para reducir la incidencia de náuseas y mareos.

La biodisponibilidad absoluta de Pirfenidona no se ha determinado en humanos.

Distribución

Pirfenidona 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 µg/ml). El volumen de distribución medio aparente por vía oral en estado de equilibrio es de 59 a 71 litros.

Biotransformación

El 70-80 % de Pirfenidona es metabolizada mediante CYP1A2 y en menor proporción por otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1. La administración oral de Pirfenidona da como resultado la formación de cuatro metabolitos. En humanos, solo Pirfenidona y la 5-carboxipirfenidona 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 Pirfenidona en humanos. Los estudios *in vitro* indican cierta actividad farmacológicamente relevante del metabolito principal (5-carboxipirfenidona), 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 Pirfenidona administrada por vía oral se elimina en la orina. La mayor parte de Pirfenidona se excreta en forma del metabolito 5-carboxipirfenidona (aproximadamente 99,6 %), excretándose intacta en la orina menos del 1 % de Pirfenidona.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Se comparó la farmacocinética de Pirfenidona y del metabolito 5-carboxipirfenidona 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-∞} y C_{max}, de Pirfenidona aumentaron 1,6 y 1,4 veces en sujetos con insuficiencia hepática moderada, respectivamente. La exposición a 5-carboxi-pirfenidona no cambió significativamente en sujetos con insuficiencia hepática moderada.

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

Insuficiencia renal

La farmacocinética de Pirfenidona y el metabolito 5-carboxipirfenidona 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 ≥80 ml/min). Los resultados mostraron que el AUC_{0-∞} de Pirfenidona aumentó aproximadamente 1,4, 1,5 y 1,2 veces en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente. El correspondiente AUC_{0-∞} de 5-carboxipirfenidona 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-carboxipirfenidona disminuyó significativamente en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. La farmacocinética y la seguridad de Pirfenidona 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 Pirfenidona.

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 recordar 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 ≤ 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 <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 Pirfenidona tenían ≥ 65 años, mientras que 231 (22 %) tenían ≥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 Pirfenidona pueden estar elevadas en algunos pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, por lo que se recomienda precaución cuando se administre el tratamiento con **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 Pirfenidona 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 Pirfenidona 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 Pirfenidona o a alguno de los excipientes.
- Antecedentes de angioedema con Pirfenidona.
- Uso concomitante de fluvoxamina
- Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal
- Insuficiencia renal grave (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 Pirfenidona. 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 Pirfenidona 2403 mg/día en tres estudios Fase III presentaron mayor incidencia de elevaciones en ALT y/o AST ≥3 veces el LSN que los pacientes que recibieron placebo (3,7 % frente 0,8 %, respectivamente). Se presentaron elevaciones de ALT o AST ≥10 veces el LSN en el 0,3 % de los pacientes en el grupo de Pirfenidona 2403 mg/día y en el 0,2 % de los pacientes en el grupo placebo. Los aumentos en ALT y AST ≥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 Pirfenidona, 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.

