

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRASUSAFE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg (PIRFENIDONA)

Nombre del medicamento

PRASUSAFE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg (Pirfenidona)

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido contiene Pirfenidona 267 mg

Excipientes c.s: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropil celulosa, Dióxido de silicio coloidal, Estearato Magnesio, **Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Macrogol 3350, Talco.**, Agua purificada USP

Forma farmacéutica

Comprimido recubierto por película.

Pirfenidona Comprimidos 267 mg

Comprimido recubierto por película de color blanco, forma ovalada, marcadas con "M" en un lado y "PF1" en el otro, sin defectos físicos.

Datos clínicos

Indicaciones terapéuticas

La Pirfenidona Comprimidos está indicada en adultos para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

Posología y modo de administración

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

Posología

Adultos

Al iniciar el tratamiento, la dosis debe ajustarse a la dosis diaria recomendada de 2403 mg/día durante un período de 14 días, de la siguiente manera:

- Días 1 a 7: una dosis de 267 mg administrada tres veces al día (801 mg/día).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRASUSAFE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg (PIRFENIDONA)

- Días 8 a 14: una dosis de 534 mg administrada tres veces al día (1602 mg/día).
- Día 15 en adelante: una dosis de 801 mg administrada tres veces al día (2403 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada de Pirfenidona Comprimidos es de 801 mg tres veces al día con alimentos para un total de 2403 mg/día.

No se recomiendan dosis superiores a 2403 mg/día para ningún paciente.

Aquellos que pierden 14 días consecutivos o más de tratamiento con Pirfenidona Comprimidos deben reiniciarlo sometiéndose al régimen de titulación inicial de 2 semanas hasta la dosis diaria recomendada.

En caso de una interrupción inferior a 14 días consecutivos, la dosis puede reiniciarse a la anterior recomendada sin titulación.

Ajustes de la dosis y otras consideraciones para un uso seguro

Eventos gastrointestinales: En pacientes que experimentan intolerancia a la terapia debido a efectos gastrointestinales no deseados, se debe recordar a los pacientes que tomen el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, la dosis de Pirfenidona puede reducirse a 267 mg - 534 mg, dos o tres veces al día con alimentos, y volver a tomar la dosis diaria recomendada según la tolerancia. Si estos aún continúan, se puede indicar a los pacientes que interrumpan el tratamiento durante una o dos semanas para dar paso a que los síntomas se resuelvan.

Reacción de fotosensibilidad o erupción: A los pacientes que experimenten una reacción de fotosensibilidad de leve a moderada o una erupción cutánea se les debe recordar que utilicen un protector solar a diario y que eviten la exposición al sol. La dosis de Pirfenidona puede reducirse a 801 mg diariamente (267 mg tres veces al día). Si la erupción persiste después de 7 días, la Pirfenidona en comprimidos debe suspenderse durante 15 días, y se volverá a tomar la dosis diaria recomendada de la misma manera que el período de aumento de la dosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRASUSAFE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg (PIRFENIDONA)

A los pacientes que experimenten una reacción de fotosensibilidad grave o una erupción cutánea se les debe indicar que interrompan la dosis y que busquen asesoría médica. Una vez que la erupción se haya resuelto, la Pirfenidona puede reintroducirse y reforzarse hasta la dosis diaria recomendada bajo criterio del médico.

Función hepática: En caso de elevación significativa de las aminotransferasas de alanina y/o aspartato (ALT/AST) con o sin elevación de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de Pirfenidona o interrumpir el tratamiento de acuerdo con las pautas indicadas en Advertencias y precauciones especiales de uso.

Poblaciones especiales

Adulto mayor

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (es decir, clase A y B de Child-Pugh). Sin embargo, dado que los niveles plasmáticos de Pirfenidona pueden estar aumentados en algunos individuos con insuficiencia hepática leve a moderada, se debe tener precaución en el tratamiento con este medicamento en dicha población. Su administración no debe hacerse en pacientes con insuficiencia hepática grave o en fase terminal.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Este medicamento debe utilizarse con precaución en aquellos con insuficiencia renal moderada (CrCl 30-50 ml/min). El tratamiento con Pirfenidona Comprimidos no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl <30 ml/min) o en fase terminal que requiera diálisis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRASUSAFE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg (PIRFENIDONA)

Población pediátrica

No hay ningún uso relevante de Pirfenidona Comprimidos en la población pediátrica para la indicación de FPI.

Modo de administración

Este medicamento es para uso oral. Los comprimidos deben tragarse enteras con agua y tomarse con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes incluidos en la lista correspondiente.

- Antecedentes de angioedema con Pirfenidona.
- Uso concomitante de fluvoxamina.
- Insuficiencia hepática grave o en fase terminal.
- Insuficiencia renal grave (CrCl <30 ml/min) o en fase terminal que requiera diálisis.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Función hepática

Se han notificado elevaciones de la ALT y AST $>3 \times$ límite superior de la normalidad (LSN) en pacientes que reciben tratamiento con Pirfenidona Comprimidos. En raras ocasiones se han asociado con elevaciones concomitantes de la bilirrubina sérica total. Las pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) deben realizarse antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, y posteriormente a intervalos mensuales durante los primeros 6 meses y después cada 3 meses. En caso de elevación significativa de las aminotransferasas hepáticas, la dosis debe ajustarse o interrumpirse el tratamiento de acuerdo con las directrices que se indican a continuación. En el caso de pacientes con elevaciones confirmadas de ALT, AST o

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRASUSAFE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg (PIRFENIDONA)

bilirrubina durante el tratamiento, puede ser necesario realizar los siguientes ajustes de dosis.

Recomendaciones en caso de elevaciones de ALT/AST

Si un paciente presenta una elevación de las aminotransferasas de >3 a <5 x ULN después de iniciar con Pirfenidona Comprimidos, se deben suspender los medicamentos que causen confusión, excluir otras causas y monitorear estrechamente al paciente. Si es clínicamente apropiado, la dosis debe reducirse o interrumpirse. Una vez que las pruebas de la función hepática estén dentro de los límites normales, el medicamento puede volver a tomarse en la dosis diaria recomendada si este es tolerado.

Si un paciente presenta una elevación de las aminotransferasas a <5 x ULN acompañada de síntomas de hiperbilirrubinemia, debe interrumpirse la medicación y esta persona no volverá a ser tratado.

Si un paciente presenta una elevación de la aminotransferasa a >5 x ULN, deberá dejar de tomar la Pirfenidona y no volver a hacerlo.

Insuficiencia hepática

En sujetos con insuficiencia hepática moderada (es decir, clase B de Child-Pugh), la exposición a la Pirfenidona aumentó un 60%. Este medicamento debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada preexistente (es decir, clase A y B de Child-Pugh), dado el potencial de aumento de la exposición al mismo. Los pacientes deben ser vigilados estrechamente para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando concomitantemente un inhibidor conocido del CYP1A2. La Pirfenidona no se ha estudiado en individuos con insuficiencia hepática grave y por lo tanto no se recomienda su uso en esta población.

Reacción de fotosensibilidad y erupción cutánea

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRASUSAFE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg (PIRFENIDONA)

Debe evitarse o reducirse al mínimo la exposición a la luz solar directa (incluidas las lámparas solares) durante el tratamiento con Pirfenidona Comprimidos. Se debe instruir a los pacientes para que utilicen protector solar a diario, para que lleven ropa que les proteja de la exposición al sol y para que eviten otros medicamentos que se sabe que causan fotosensibilidad. También deberán informar a su médico los síntomas de reacción de fotosensibilidad o erupción cutánea. Las reacciones de fotosensibilidad graves son poco frecuentes. Puede ser necesario ajustar la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento en casos que presente esta reacción o erupción cutánea de leve a grave.

Angioedema/Anafilaxia

Se han recibido reportes de angioedema (algunos graves), como hinchazón de la cara, labios y/o lengua, que pueden estar asociados con dificultad para respirar o sibilancias, de acuerdo con el uso de Pirfenidona en el ámbito posterior a la comercialización. También se han reportado reacciones anafilácticas. Por lo tanto, aquellos pacientes que desarrollen signos o síntomas de angioedema o reacciones alérgicas graves tras la administración del medicamento deben interrumpir inmediatamente el tratamiento. Los que tengan angioedema o reacciones alérgicas graves deben ser tratados de acuerdo con los cuidados estándar. Este medicamento no debe administrarse en personas con antecedentes de angioedema o hipersensibilidad al mismo.

Mareos

Se han reportado mareos en pacientes que toman Pirfenidona en Comprimidos. Por lo tanto, ellos deberán identificar cualquier reacción a este medicamento antes de realizar actividades que requieran agudeza mental o coordinación. En los estudios clínicos, la mayoría que experimentaron mareos tuvieron un único evento, y la mayor parte de estos fueron resueltos, con una duración media de 22 días. Si los mareos no mejoran o si empeoran en gravedad, puede estar justificado el ajuste de la dosis o incluso la interrupción del medicamento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRASUSAFE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg (PIRFENIDONA)

Fatiga

Se han reportado casos de fatiga en pacientes que toman Pirfenidona Comprimidos. Por lo tanto, ellos deberán identificar las reacciones a este medicamento antes de realizar actividades que requieran agudeza mental o coordinación.

Pérdida de peso

Se ha reportado pérdida de peso en pacientes tratados con Pirfenidona. Los médicos deben controlar su peso y, cuando proceda, fomentar el aumento de la ingesta calórica si se considera que la pérdida tiene relevancia clínica.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aproximadamente el 70-80% de la Pirfenidona se metaboliza a través del CYP1A2 con contribuciones menores de otras isoenzimas del CYP, incluyendo el CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1. La ingesta de zumo de pomelo está asociada a la inhibición del CYP1A2 y debe evitarse durante el tratamiento.

Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2

En un estudio de fase 1, la coadministración de Pirfenidona y fluvoxamina (un fuerte inhibidor del CYP1A2 con efectos inhibidores sobre otras isoenzimas del CYP [CYP2C9, 2C19 y 2D6]) dio lugar a un aumento de 4 veces la exposición al medicamento en los no fumadores.

La Pirfenidona está contraindicada en pacientes que toman de forma concomitante la fluvoxamina, por lo tanto, este último deberá suspenderse antes de iniciar el tratamiento con Pirfenidona y tendrá que evitarse debido a la reducción del aclaramiento de la Pirfenidona. Tampoco se podrán realizar otras terapias que sean inhibitoras tanto del CYP1A2 como de una o más isoenzimas del CYP implicadas en el metabolismo de la pirfenidona (por ejemplo, CYP2C9, 2C19 y 2D6).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRASUSAFE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg (PIRFENIDONA)

Las extrapolaciones in vitro e in vivo indican que los inhibidores fuertes y selectivos del CYP1A2 (por ejemplo, la enoxacina) tienen el potencial de aumentar la exposición a la pirfenidona en aproximadamente 2 a 4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de este medicamento con un inhibidor fuerte y selectivo del CYP1A2, su dosis deberá reducirse a 801 mg diarios (267 mg, tres veces al día). Los pacientes tendrán que ser monitoreados estrechamente por la aparición de reacciones adversas asociadas al tratamiento con Pirfenidona e interrumpirlo en caso de ser necesario.

La coadministración de Pirfenidona y ciprofloxacino de 750 mg (inhibidor moderado del CYP1A2) aumentó la exposición al medicamento en un 81%. Si no se puede evitar la ciprofloxacina a una dosis de 750 mg dos veces al día, la de Pirfenidona deberá reducirse a 1602 mg diarios (534 mg, tres veces al día). Este medicamento debe administrarse con precaución cuando se esté tomando ciprofloxacino a una dosis de 250 mg o 500 mg una o dos veces al día, en pacientes tratados con otros inhibidores moderados del CYP1A2 (por ejemplo, amiodarona, propafenona).

También debe tenerse especial cuidado si los inhibidores del CYP1A2 se utilizan de forma concomitante con inhibidores potentes de una o más isoenzimas del CYP que intervienen en el metabolismo de la Pirfenidona, como el CYP2C9 (por ejemplo, amiodarona, fluconazol), 2C19 (cloranfenicol) y 2D6 (fluxetina, paroxetina).

Fumar cigarrillos e inductores del CYP1A2

Un estudio de interacción de fase 1 evaluó el efecto del consumo de cigarrillos (inductor del CYP1A2) en la farmacocinética de la pirfenidona. La exposición a este medicamento en fumadores fue del 50% de la observada en no fumadores. El tabaquismo tiene el potencial de inducir la producción de enzimas hepáticas y, por tanto, de aumentar el aclaramiento del medicamento y disminuir la exposición. Durante el tratamiento con Pirfenidona debe evitarse el uso concomitante de inductores fuertes del CYP1A2, incluido el tabaquismo, debido a la relación que se observa entre el consumo de cigarrillos y su potencial para inducir el CYP1A2. Se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRASUSAFE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg (PIRFENIDONA)

debe animar a los pacientes para que interrumpan el uso de inductores fuertes del CYP1A2 y para que dejen de fumar antes y durante el tratamiento.

En el caso de inductores moderados del CYP1A2 (por ejemplo, omeprazol), el uso concomitante puede dar lugar teóricamente a una disminución de los niveles plasmáticos de la Pirfenidona.

La coadministración de medicamentos que actúan como potentes inductores tanto del CYP1A2 como de las otras isoenzimas del CYP implicadas en el metabolismo de la Pirfenidona (por ejemplo, rifampicina) puede dar lugar a una disminución significativa de los niveles plasmáticos del mismo. Estos medicamentos deben evitarse siempre que sea posible.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos disponibles sobre el uso de Pirfenidona Comprimidos en mujeres embarazadas.

En animales se produce la transferencia placentaria del medicamento y/o sus metabolitos, con la posibilidad de que se acumulen en el líquido amniótico.

A dosis elevadas (≥ 1.000 mg/kg/día) las ratas mostraron una prolongación de la gestación y una reducción de la viabilidad fetal.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de este medicamento durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la Pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han mostrado la excreción de este y/o sus metabolitos en la leche con la posibilidad de acumulación. No puede excluirse el riesgo para el lactante.

Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o el tratamiento con Pirfenidona, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRASUSAFE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg (PIRFENIDONA)

Fertilidad

No se han observado efectos adversos sobre la fertilidad en los estudios preclínicos.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

La Pirfenidona Comprimidos puede causar mareos y fatiga, lo influiría de forma moderada en la capacidad para conducir o utilizar máquinas, razón por la cual, los pacientes deberán tener precaución en este tipo de actividades si experimentan dichos síntomas.

Efectos no deseados**Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante la experiencia del estudio clínico con Pirfenidona Comprimidos a una dosis de 2.403 mg/día en comparación con placebo, respectivamente, fueron náuseas (32.4% frente a 12.2%), erupción cutánea (26.2% frente a 7.7%), diarrea (18.8% frente a 14.4%), fatiga (18.5% frente a 10.4%), dispepsia (16.1% frente a 5.0%), anorexia (11.4% frente a 3.5%), dolor de cabeza (10.1% frente a 7.7%) y reacción de fotosensibilidad (9.3% frente a 1.1%).

Lista tabulada de reacciones adversas

La seguridad de la Pirfenidona ha sido evaluada en estudios clínicos que incluyeron a 1.650 voluntarios y pacientes. Más de 170 han sido investigados en estudios abiertos durante más de cinco años y algunos hasta 10 años.

En la Tabla 1 se indican las reacciones adversas reportadas con una frecuencia $\geq 2\%$ en 623 pacientes que recibieron Pirfenidona Comprimidos a la dosis recomendada de 2,403 mg/día en tres estudios pivotaes agrupados de fase 3. Las reacciones adversas de la experiencia posterior a la comercialización también se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRASUSAFE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg (PIRFENIDONA)

indican en la Tabla 1 y se enumeran por Clase de Órgano del Sistema (SOC) y dentro de cada agrupación de frecuencia [Muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)] estas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1 Reacciones adversas según el SOC y la frecuencia de MedDRA	
Infecciones e infestaciones	
Común	Infección del tracto respiratorio superior y del tracto urinario
Trastornos del sistema inmunitario	
Rara	Agranulocitosis ¹
Trastornos del sistema inmunitario	
Poco común	Angioedema ¹
No conocida	Anafilaxis ¹
Trastornos del metabolismo y nutrición	
Muy común	Anorexia
Común	Pérdida de peso; disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	
Común	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Muy común	Dolor de cabeza
Común	Mareo; somnolencia; disgeusia; letargo
Trastornos vasculares	
Común	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Común	Disnea; tos; tos productiva
Trastornos gastrointestinales	
Muy común	Dispepsia; náuseas; diarrea

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRASUSAFE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg (PIRFENIDONA)

Común	Enfermedad por reflujo gastroesofágico; vómitos; distensión abdominal, malestar abdominal; dolor abdominal; dolor abdominal superior, malestar estomacal, gastritis; estreñimiento, flatulencia
Trastornos hepatobiliares	
Común	Aumento de ALT; aumento de AST; aumento de gamma glutamil transferasa
Rara	La bilirrubina sérica total aumentó en combinación con incrementos de ALT y AST ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy común	Reacción de fotosensibilidad; erupción cutánea
Común	Prurito; eritema; piel seca; erupción eritematosa; erupción macular; erupción pruriginosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Común	Mialgia; artralgia
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	
Muy común	Fatiga
Común	Astenia; dolor torácico no cardíaco
Intoxicación por lesiones y complicaciones del procedimiento	
Común	Quemaduras de sol

¹ Identificado a través de la vigilancia post-comercialización

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento ya que esto permite un seguimiento continuo del equilibrio riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud que reporten cualquier sospecha de reacción adversa.

Sobredosis

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRASUSAFE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg (PIRFENIDONA)

La experiencia clínica en cuanto a sobredosis es limitada. Se administraron múltiples dosis de Pirfenidona hasta una total de 4.806 mg/día en forma de seis cápsulas de 267 mg tres veces al día a voluntarios adultos sanos durante un periodo de aumento de dosis de 12 días. Las reacciones adversas fueron leves, transitorias y consistentes con las reacciones adversas más frecuentemente reportadas para este medicamento.

En caso de sospecha de sobredosis, debe proporcionarse atención médica de apoyo, incluyendo el monitoreo de signos vitales y una estrecha observación del estado clínico del paciente.

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, otros inmunosupresores, código ATC: L04AX05

El mecanismo de acción de la pirfenidona no se ha establecido completamente. Sin embargo, los datos existentes sugieren que esta ejerce propiedades antifibróticas y antiinflamatorias en diversos sistemas in vitro y modelos animales de fibrosis pulmonar (inducida por bleomicina y trasplante). La FPI es una enfermedad pulmonar crónica fibrótica e inflamatoria que se ve afectada por la síntesis y liberación de citoquinas proinflamatorias, entre ellas el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-1-beta (IL-1 β), y se ha demostrado que la pirfenidona reduce la acumulación de células inflamatorias en respuesta a diversos estímulos. La pirfenidona atenúa la proliferación de fibroblastos, la producción de proteínas y citoquinas asociadas a la fibrosis y al aumento de la biosíntesis y acumulación de matriz extracelular en respuesta a factores de crecimiento citoquinéticos como la transformante beta (TGF-beta) y el derivado de las plaquetas (PDGF).

Eficacia clínica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRASUSAFE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg (PIRFENIDONA)

La eficacia clínica de la Pirfenidona se ha analizado en cuatro estudios de fase 3, multicéntricos, aleatorios, doble ciego y controlados por placebo en pacientes con FPI. Tres de estos (PIPF-004, PIPF-006 y PIPF-016) fueron multinacionales y uno (SP3) se realizó en Japón.

PIPF-004 y PIPF-006 compararon el tratamiento con Pirfenidona en comprimidos de 2403 mg/día con el placebo. Los estudios tenían un diseño casi idéntico, con algunas excepciones, como un grupo de dosis intermedia (1.197 mg/día) en el PIPF-004. En ambos estudios, el tratamiento se administró tres veces al día durante un mínimo de 72 semanas. El criterio de valoración principal en ambos estudios fue el cambio desde el inicio hasta la semana 72 en el porcentaje de capacidad vital forzada (CVF) prevista.

En el estudio PIPF-004, el descenso del porcentaje de CVF previsto con respecto al valor inicial en la semana 72 de tratamiento se redujo significativamente en pacientes que recibieron Pirfenidona Comprimidos (N=174) en comparación con los que recibieron placebo (N=174; $p=0,001$, rango ANCOVA). El tratamiento con este medicamento también redujo significativamente el descenso del porcentaje de CVF previsto desde el inicio en las semanas 24 ($p=0,014$), 36 ($p<0,001$), 48 ($p<0,001$) y 60 ($p<0,001$). En la semana 72, se observó una disminución del porcentaje de la CVF prevista desde el inicio de $\geq 10\%$ (un umbral indicativo del riesgo de mortalidad en la FPI) en el 20% de los pacientes que recibieron Pirfenidona Comprimidos, en comparación con el 35% que recibieron placebo (Tabla 2).

Tabla 2 Evaluación categórica del cambio desde el inicio hasta la semana 72 en el porcentaje de CVF prevista en el estudio PIPF-004		
	Pirfenidona 2,403 mg/día (N = 174)	Placebo (N = 174)
Disminución de $\geq 10\%$ de muerte o trasplante de pulmón	35 (20%)	60 (34%)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRASUSAFE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg (PIRFENIDONA)

Disminución de menos del 10%	97 (56%)	90 (52%)
Sin descenso (cambio de la CVF >0%)	42 (24%)	24 (14%)

Aunque no hubo diferencias entre los pacientes que recibieron Pirfenidona Comprimidos en comparación con el placebo en el cambio desde el inicio hasta la semana 72 de la distancia caminada durante una prueba de marcha de seis minutos (6MWT) mediante el ANCOVA de rango pre-especificado, en un análisis ad hoc, el 37% de los pacientes que recibieron el medicamento mostraron un descenso de ≥ 50 m en la distancia de 6MWT, en comparación con el 47% de los pacientes que recibieron placebo en el PIPF-004.

En el estudio PIPF-006, el tratamiento con Pirfenidona (N=171) no redujo el descenso del porcentaje de la CVF prevista desde el inicio en la semana 72 en comparación con el placebo (N=173; p=0,501). Sin embargo, el tratamiento con este medicamento redujo el descenso del porcentaje de la CVF prevista con respecto al valor inicial en la semana 24 (p=0,011) y en la 48 (p=0,005). En la semana 72, se observó una disminución de la CVF de $\geq 10\%$ en el 23% de los pacientes que recibieron el medicamento y en el 27% que recibieron placebo (Tabla 3).

Tabla 3 Evaluación categórica del cambio desde el inicio hasta la semana 72 en el porcentaje de CVF prevista en el estudio PIPF-006		
	Pirfenidona 2,403 mg/día (N = 171)	Placebo (N = 173)
Disminución de $\geq 10\%$ de muerte o trasplante de pulmón	39 (23%)	46 (27%)
Disminución de menos del 10%	88 (52%)	89 (51%)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRASUSAFE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg (PIRFENIDONA)

Sin descenso (cambio de la CVF >0%)	44 (26%)	38 (22%)
-------------------------------------	----------	----------

La disminución de la distancia de 6MWT desde el inicio hasta la semana 72 se redujo significativamente en comparación con el placebo en el estudio PIPF-006 ($p < 0,001$, rango ANCOVA). Además, en un análisis ad hoc, el 33% de los pacientes que recibieron Pirfenidona Comprimidos mostraron un descenso de ≥ 50 m en la distancia de 6MWT, en comparación con el 47% de los pacientes que recibieron placebo en el PIPF-006.

En un análisis conjunto de la supervivencia en el PIPF-004 y el PIPF-006, la tasa de mortalidad con el grupo de Pirfenidona Comprimidos 2403 mg/día fue del 7.8% en comparación con el 9.8% con placebo (HR 0,77 [CI del 95%, 0.47-1.28]).

El PIPF-016 comparó el tratamiento con Pirfenidona Comprimidos 2,403 mg/día con el placebo. El tratamiento se administró tres veces al día durante 52 semanas. El criterio de valoración principal fue el cambio desde el inicio hasta la semana 52 en el porcentaje de CVF previsto. En un total de 555 pacientes, la mediana del porcentaje previsto de CVF y del %DLCO al inicio del tratamiento fue del 68% (rango: 48-91%) y del 42% (rango: 27-170%), respectivamente. El 2% de los pacientes tenía un porcentaje de CVF previsto inferior al 50% y el 21% de los pacientes tenía un porcentaje de DLCO previsto inferior al 35% al inicio del estudio. En el estudio PIPF-006, el tratamiento con Pirfenidona Comprimidos (N=278) no redujo el descenso del porcentaje de la CVF prevista desde el inicio en la semana 52 en comparación con el placebo (N=277; $p = 0,000001$, rango ANCOVA). El tratamiento con este medicamento redujo el descenso del porcentaje de la CVF prevista con respecto al valor inicial en las semanas 13 ($p = 0,000001$), 26 ($p < 0.000001$) y en la 39 ($p = 0,000002$). En la semana 72, se observó una disminución de la CVF de $\geq 10\%$ en el 17% de los pacientes que recibieron el medicamento y en el 32% que recibieron placebo (Tabla 4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRASUSAFE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg (PIRFENIDONA)

Tabla 4 Evaluación categórica del cambio desde el inicio hasta la semana 52 en el porcentaje de CVF prevista en el estudio PIPF-016		
	Pirfenidona 2,403 mg/día (N = 278)	Placebo (N = 277)
Disminución de $\geq 10\%$ de muerte	46 (17%)	88 (32%)
Disminución de menos del 10%	169 (61%)	162 (58%)
Sin descenso (cambio de la CVF $>0\%$)	63 (23%)	27 (10%)

La disminución de la distancia caminada durante una 6MWT desde el inicio hasta la semana 52 se redujo significativamente en pacientes que recibieron Pirfenidona Comprimidos en comparación con los que recibieron placebo en el PIPF-016 ($p=0,036$, rango ANCOVA), el 26% de los pacientes que recibieron el medicamento mostraron una disminución de ≥ 50 m en la distancia de 6MWT en comparación con el 36% de placebo.

En un análisis agrupado pre-especificado de los estudios PIPF-016, PIPF-0014 y PIPF-006 en el mes 12, la mortalidad por todas las causas fue significativamente menor en el grupo de Pirfenidona Comprimidos 2,403 mg/día (3.5%, 22 de 623 pacientes) en comparación con el placebo (6.7%, 42 de 624 pacientes), lo que supuso una reducción del 48% del riesgo de mortalidad por todas las causas en los primeros 12 meses (HR 0.52 [IC 95%, 0.31-0.87], $p=0.0107$, prueba de rango logarítmico).

El estudio (SP3) en pacientes japoneses comparó la pirfenidona 1,800 mg/día (comparable a 2,403 mg/día en las poblaciones estadounidense y europea de PIPF-004/006 sobre una base de peso normalizado) con placebo (N=110, N=109, respectivamente). El tratamiento con este medicamento redujo significativamente la disminución media de la capacidad vital (CV) en la semana 52 (el criterio de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRASUSAFE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg (PIRFENIDONA)

valoración principal) en comparación con el placebo (-0.99 ± 0.021 frente a -0.16 ± 0.02 respectivamente, $p=0.042$).

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Pirfenidona Comprimidos en todos los subconjuntos de la población pediátrica en FPI.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La administración de Pirfenidona Comprimidos con alimentos produce una gran reducción de la C_{max} (en un 50%) y un menor efecto sobre el AUC, en comparación con el estado de ayuno. Tras la administración oral de una sola dosis de 801 mg a voluntarios adultos sanos de edad avanzada (50-66 años) en estado de alimentación, la tasa de absorción del medicamento se redujo, mientras que el AUC en estado de alimentación fue aproximadamente el 80-85% del AUC observado en estado de ayuno. Se demostró la bio-equivalencia en el estado de ayuno al comparar el comprimido de 801 mg con tres cápsulas de 267 mg. En estado de alimentación, el comprimido de 801 mg cumplió con los criterios de bio-equivalencia basados en las mediciones del AUC en comparación con las cápsulas, mientras que los intervalos de confianza del 90% para la C_{max} (108.26% - 125.60%) superaron ligeramente el límite superior del límite de bio-equivalencia estándar (IC del 90%: 80.00% - 125.00%). El efecto de los alimentos sobre el AUC oral de la pirfenidona fue consistente entre las formulaciones de comprimidos y cápsulas. En comparación con el estado de ayuno, la administración de cualquiera de las dos formulaciones con alimentos redujo la C_{max} de pirfenidona, siendo la reducción de la C_{max} de los comprimidos del medicamento ligeramente menor (en un 40%) que la de las cápsulas del mismo (en un 50%). Se observó una menor incidencia de eventos adversos (náuseas y mareos) en los sujetos alimentados en comparación con el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRASUSAFE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg (PIRFENIDONA)

grupo en ayunas. Por lo tanto, se recomienda que la Pirfenidona se administre con alimentos para reducir la incidencia de náuseas y mareos.

No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de la pirfenidona en humanos.

Distribución

La pirfenidona se une a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente a la albúmina sérica. La media global de unión osciló entre el 50% y el 58% a las concentraciones observadas en los estudios clínicos (de 1 a 100 µg/ml), el volumen medio aparente de distribución en estado estacionario por vía oral es de aproximadamente 70 L, lo que indica que la distribución de la pirferidona a los tejidos es modesta.

Biotransformación

Aproximadamente el 70-80% de la pirfenidona se metaboliza a través del CYP1A2, con contribuciones menores de otras isoenzimas del CYP, incluyendo el CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1. Los datos in vitro indican cierta actividad farmacológica relevante del metabolito principal (5-carboxi-pirfenidona) en concentraciones superiores a las plasmáticas máximas en pacientes con FPI. Esto puede ser clínicamente relevante en aquellos con insuficiencia renal moderada en los que la exposición plasmática a la 5-carboxipirfenidona es mayor.

Eliminación

El aclaramiento oral de la pirfenidona parece ser modesto. En un estudio de dosis múltiples en adultos mayores sanos a los que se les administraron dosis que iban de 267 mg a 1.335 mg tres veces al día, el aclaramiento medio disminuyó aproximadamente un 25% por encima de una dosis de 801 mg tres veces al día. Tras la administración de una dosis única de pirfenidona en adultos mayores sanos, la semivida de eliminación terminal aparente media fue de aproximadamente 2.4

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRASUSAFE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg (PIRFENIDONA)

horas. Aproximadamente el 80% de una dosis de este medicamento administrada por vía oral se elimina en la orina en las 24 horas siguientes a la administración. La mayor parte del medicamento se excreta como el metabolito 5-carboxi-pirfenidona (>95% de lo recuperado), y menos del 1% de la pirfenidona se excreta sin cambios en la orina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Se comparó la farmacocinética de la pirfenidona y del metabolito 5-carboxi-pirfenidona en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y en sujetos con función hepática normal. Los resultados mostraron que había un aumento medio del 60% en la exposición al medicamento tras una sola dosis de 801 mg (3 x 267 mg de cápsula) en pacientes con insuficiencia hepática moderada. La pirfenidona debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada y estos deberán ser monitoreados estrechamente para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando concomitantemente un inhibidor conocido del CYP1A2. La Pirfenidona Comprimidos está contraindicada en caso de insuficiencia hepática grave y de enfermedad hepática terminal.

Insuficiencia renal

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de pirferidona en sujetos con insuficiencia renal leve a grave en comparación con sujetos con función renal normal. La sustancia madre se metaboliza predominantemente en 5-carboxipirferidona. La media (DE) de la AUC_{0-∞} de la 5-carboxipirferidona fue significativamente mayor en los grupos con insuficiencia renal moderada (p=0.009) y grave (p<0.0001) que en el grupo con función renal normal, 100 (26.3) mg*h/L y 168 (67.4)mg*h/L en comparación con 28.7 (4.99) mg*h/L respectivamente.

	Estadísticas	AUC _{0-∞} (mg*hr/L)
--	--------------	------------------------------

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRASUSAFE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg (PIRFENIDONA)

Grupo de insuficiencia renal		Pirferidona	5-carboxi-pirferidona
Normal n=6	Promedio (SD) Mediana (25 ^{avo} -75 ^{avo})	42.6 (17.9) 42.0 (33.1-55.6)	28.7 (4.99) 30.8 (24.1-32.1)
Leve n=6	Promedio (SD) Mediana (25 ^{avo} -75 ^{avo})	59.1 (21.5) 51.6 (43.7-80.3)	49.3 ^a (14.6) 43.0 (38.8-56.8)
Moderado n=6	Promedio (SD) Mediana (25 ^{avo} -75 ^{avo})	63.5 (19.5) 66.7 (47.7-76.7)	100 ^b (26.3) 96.3 (75.2-123)
Severo n=6	Promedio (SD) Mediana (25 ^{avo} -75 ^{avo})	46.7 (10.9) 49.4 (40.7-55.8)	168 ^c (67.4) 150 (123-248)

$AUC_{0-\infty}$ = área bajo la curva de tiempo-concentración desde el tiempo cero a infinito.

^aValor-p versus normal = 1.00 (comparación por pares con Bonferroni)

^bValor-p versus normal = 0.009 (comparación por pares con Bonferroni)

^cValor-p versus normal = 0.0001 (comparación por pares con Bonferroni)

La exposición a la 5-carboxipirfenidona aumenta 3.5 veces o más en pacientes con insuficiencia renal moderada. No puede excluirse una actividad farmacodinámica clínicamente relevante del metabolito en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve que estén recibiendo pirfenidona. Este medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave ($CrCl < 30 \text{ ml/min}$) o con enfermedad renal en fase terminal que requiera diálisis.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de 4 estudios en sujetos sanos o con insuficiencia renal y un estudio en pacientes con FPI no mostraron ningún efecto clínicamente relevante de la edad, el sexo o el tamaño corporal sobre la farmacocinética de la pirfenidona.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos no clínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRASUSAFE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg (PIRFENIDONA)

repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En los estudios de toxicidad a dosis repetidas se observó un aumento de peso del hígado en ratones, ratas y perros; esto se acompañó a menudo de hipertrofia centrilobular hepática. Se observó reversibilidad tras el cese del tratamiento. En los estudios de carcinogenicidad realizados en ratas y ratones se observó un aumento de la incidencia de tumores de hígado. Estos hallazgos hepáticos son consistentes con una inducción de enzimas microsomales hepáticas, un efecto que no se ha observado en pacientes que reciben Pirfenidona Comprimidos. Estos hallazgos no se consideran relevantes para los seres humanos.

Se observó un aumento estadísticamente significativo de los tumores uterinos en ratas hembras a las que se les administró 1,500 mg/kg/día por encima de la dosis humana de 2,403 mg/día. Los resultados de los estudios mecanísticos indican que la aparición de tumores uterinos está probablemente relacionada con un desequilibrio crónico de las hormonas sexuales mediado por la dopamina que implica un mecanismo endocrino específico de la especie en la rata que no está presente en los humanos.

Los estudios de toxicología reproductiva no demostraron efectos adversos en la fertilidad de machos y hembras ni en el desarrollo postnatal de las crías en ratas y no hubo pruebas de teratogenicidad en ratas (1,000 mg/kg/día) o conejos (300 mg/kg/día). En los animales se produce la transferencia placentaria de pirfenidona y/o sus metabolitos, con la posibilidad de que se acumule pirfenidona y/o sus metabolitos en el líquido amniótico. A dosis elevadas (≥ 450 mg/kg/día) las ratas mostraron una prolongación del ciclo estral y una alta incidencia de ciclos irregulares. A dosis elevadas (≥ 1.000 mg/kg/día) las ratas mostraron una prolongación de la gestación y una reducción de la viabilidad fetal. Los estudios en ratas lactantes indican que la pirfenidona y/o sus metabolitos se excretan en la leche, con el potencial de acumulación de pirfenidona y/o sus metabolitos en la leche.

La pirfenidona no mostró ningún indicio de actividad mutagénica o genotóxica en una batería de pruebas estándar y cuando se probó bajo exposición UV no fue

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PRASUSAFE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg (PIRFENIDONA)

mutagénica. Cuando se probó bajo exposición UV, el medicamento fue positivo en un ensayo fotoclastógeno en células pulmonares de hámster chino.

Se observó fototoxicidad e irritación en cobayas tras la administración oral de pirfenidona y con la exposición a la luz UVA/UVB. La gravedad de las lesiones fototóxicas se minimizó con la aplicación de un protector solar.

Incompatibilidades

No aplica.

Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar por debajo de 30°C. Mantenga fuera del alcance de los niños.

Naturaleza y contenido del envase

10's PVC/Aclar Blister

1X10's, 3X10's & 10X10's

Nota: Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Todo medicamento no utilizado o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con los requisitos locales.

Fabricado por:

MSN Laboratories Private Limited, División de Formulación,
Unit-II, Sy.No. 1277, 1319 a 1324, Nandigama (Village & Mandal),
Rangareddy (Distrito), Telangana - 509 228, India.

Importado por:

MSN Labs. Chile S.p.A., Cerro Colorado 5870, of.211, Las Condes, Santiago.