

Esbriet[®]

Pirfenidona

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Clase terapéutica o farmacológica del fármaco

La pirfenidona pertenece a la clase química de los derivados piridínicos.

Código ATC: L04AX05

1.2 Forma farmacéutica

Cápsula dura.

1.3 Vía de administración

Vía oral.

1.4 Declaración de esterilidad/radiactividad

No procede.

1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo: pirfenidona.

Cápsulas duras que contienen 267 mg de pirfenidona.

Excipientes: croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina, povidona (k29/32), estearato de magnesio, gelatina, dióxido de titanio E171, goma laca (Shellac), óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, propilenglicol, óxido de hierro amarillo, hidróxido de amonio 28%

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

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

2.2 Posología y forma de administración

Método de administración

Esbriet debe ingerirse entero con agua y tomarse con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos (v. 2.6 *Reacciones adversas* y 3.2 *Propiedades farmacocinéticas*).

Posología

Adultos

La dosis diaria recomendada de Esbriet para los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática es de 801 mg 3 veces al día (3 v/d) con alimentos, hasta un total de 2.403 mg/d.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Una vez iniciado el tratamiento, la dosis debe aumentarse gradualmente, durante un periodo de 14 días, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 2403 mg/d, de la siguiente forma:

- Días 1-7: una dosis de 267 mg administrada 3 veces al día (801 mg/d)
- Días 8-14: una dosis de 534 mg administrada 3 veces al día (1602 mg/d)
- Del día 15 en adelante: una dosis de 801 mg administrada 3 veces al día (2403 mg/d)

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2403 mg/día (v. 2.7 *Sobredosis*).

Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con Esbriet durante 14 días consecutivos o más tiempo deben reiniciar el tratamiento con una pauta de aumento gradual de la dosis durante las 2 primeras semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.

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

Ajustes de la dosis y otras consideraciones

Eventos gastrointestinales: Si el paciente presenta 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 Esbriet a 267-534 mg dos o tres veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según la vaya tolerando el paciente. Si los síntomas persisten, se puede indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante una a dos semanas para dejar que remitan los síntomas.

Reacción o exantema por fotosensibilidad: Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de leve a moderado, se le debe recordar que utilice diariamente un protector solar y evite la exposición al sol (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*). Se puede reducir la dosis de Esbriet a 801 mg al día (267 mg 3 veces al día). Si el exantema persiste al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con Esbriet durante 15 días y volver a aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de la misma forma que se hizo en el periodo inicial de incremento de la dosis.

Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de carácter grave, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*). Cuando haya remitido el exantema, se puede reanudar el tratamiento con Esbriet y aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, conforme al criterio del médico.

Función hepática: En el caso de que se produzca una elevación importante de la alanina-aminotransferasa (ALT) o la aspartato-aminotransferasa (AST), con o sin elevación de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento.

Recomendaciones en caso de elevación de la ALT, la AST y la bilirrubina sérica: Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas entre >3 y ≤ 5 veces el límite

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

superior de la normalidad (LSN) después de iniciar el tratamiento con Esbriet, se debe suspender cualquier medicamento que pueda dar lugar a dicha elevación, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está indicado desde el punto de vista clínico, se reducirá la dosis de Esbriet o se interrumpirá el tratamiento. Cuando los resultados de las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo la dosis de Esbriet, de manera gradual, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, si es que el paciente la tolera.

Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas ≤ 5 veces por encima del LSN acompañada de síntomas o hiperbilirrubinemia, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet.

Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas >5 veces por encima del LSN, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet.

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Ancianos

No es preciso ajustar la dosis en pacientes de 65 años y mayores (v. 3.2 *Propiedades farmacocinéticas*).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (es decir, de la clase A o B según la clasificación de Child-Pugh). No obstante, dado que la concentración plasmática de pirfenidona puede aumentar en algunos pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, Esbriet se debe utilizar con cautela en esta población. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo algún inhibidor conocido de CYP1A2 (v. 2.4.3 *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción* y 3.2 *Propiedades farmacocinéticas*). Esbriet no se ha estudiado y no se recomienda su uso, en pacientes con insuficiencia hepática grave o hepatopatía terminal (v. 2.4 *Advertencias y precauciones* y 3.2 *Propiedades farmacocinéticas*). Se recomienda controlar la función hepática durante el tratamiento; es posible que sea preciso ajustar la dosis si se producen elevaciones de los valores analíticos (v. 2.2 *Posología y forma de administración*, 2.4 *Advertencias y precauciones* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Esbriet debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal de moderada (ClCr = 30-50 ml/min) a grave (ClCr <30 ml/min) debido a la falta de información sobre el metabolito (v. 3.2.5 *farmacocinética en poblaciones especiales*). Esbriet no ha sido estudiado y no se recomienda utilizarlo en pacientes con nefropatía terminal que precisen diálisis (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

- Uso concomitante de fluvoxamina (v. 2.4.3 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

2.4 Advertencias y precauciones

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Función hepática

Se han referido casos de elevación de la concentración de ALT y de AST más de 3 veces por encima del LSN en pacientes que recibían tratamiento con Esbriet. En raras ocasiones esto se asoció a elevaciones concomitantes de la bilirrubina. Se deben realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de comenzar el tratamiento con Esbriet, a intervalos mensuales durante los 6 primeros meses y posteriormente cada 3 meses. Si produce una elevación importante de las aminotransferasas hepáticas, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento siguiendo las pautas del apartado 2.2 *Posología y forma de administración*. En pacientes con elevaciones confirmadas de la concentración de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, quizá sea preciso ajustar la dosis (v. 2.2 *Posología y forma de administración*).

Reacción y exantema por fotosensibilidad

Durante el tratamiento con Esbriet se debe evitar o reducir al mínimo la exposición a la luz solar directa (incluidas las lámparas solares). Se debe indicar a los pacientes que utilicen a diario un protector solar eficaz, que vistan ropa que los proteja de la exposición solar y que eviten usar medicamentos conocidos por causar fotosensibilidad. Se les debe indicar también que informen al médico si presentan síntomas de reacción o exantema por fotosensibilidad. Puede ser preciso ajustar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento en caso de reacción o exantema por fotosensibilidad (v. 2.2 *Posología y forma de administración*).

2.4.2 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. Esbriet puede causar mareos y cansancio, lo cual puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

2.4.3 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La pirfenidona es metabolizada principalmente por el CYP1A2, y en menor grado por otras formas del citocromo P450, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2

En un estudio de fase I, la administración conjunta de Esbriet y fluvoxamina (un inhibidor potente del CYP1A2 que también tiene efectos inhibidores de otras isoformas

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

del citocromo P450 [CYP2C9, 2C19 y 2D6]) hizo que la exposición a la pirfenidona aumentara 4 veces en sujetos no fumadores.

Esbriet está contraindicado en pacientes bajo tratamiento concomitante con fluvoxamina (v. 2.3 *Contraindicaciones*). Se suspenderá la administración de fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con Esbriet y durante el mismo, ya que reduce el aclaramiento de la pirfenidona.

Extrapolaciones *in vitro* e *in vivo* indican que los inhibidores potentes y selectivos del CYP1A2 pueden aumentar la exposición a la pirfenidona aproximadamente de 2 a 4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de Esbriet y de un inhibidor potente y selectivo del CYP1A2, la dosis de Esbriet debe reducirse a 801 mg al día (267 mg tres veces al día). Se vigilará estrechamente a los pacientes para detectar la aparición de reacciones adversas asociadas al tratamiento con Esbriet. Se suspenderá el tratamiento con Esbriet si fuera preciso (v. 2.2 *Posología y forma de administración* y 2.4 *Advertencias y precauciones*).

La coadministración de Esbriet y 750 mg de ciprofloxacino (un inhibidor moderado y selectivo del CYP1A2) aumentó la exposición a la pirfenidona en un 81%. Si no se puede evitar la administración de ciprofloxacino en dosis de 750 mg 2 veces al día, se reducirá la dosis de Esbriet a 1602 mg al día (534 mg, 3 veces al día). Esbriet debe usarse con precaución cuando se administre ciprofloxacino en una dosis de 250 mg o 500 mg una o dos veces al día.

Se usará Esbriet con cautela en pacientes que reciban otros inhibidores moderados del CYP1A2.

Durante el tratamiento con Esbriet, se evitará administrar fármacos o combinaciones de fármacos que sean inhibidores moderados o potentes del CYP1A2 y además de una o más de las isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (es decir, CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1).

Tabaco e inductores del CYP1A2

Un estudio de interacciones de fase I evaluó el efecto del tabaco (inductor del CYP1A2) en la farmacocinética de Esbriet. La exposición a la pirfenidona fue un 50% menor en los fumadores que en los no fumadores. El consumo de tabaco puede inducir la producción de enzimas hepáticas y, en consecuencia, aumentar el aclaramiento de Esbriet y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Esbriet se evitará usar concomitantemente inductores potentes del CYP1A2, como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el consumo de tabaco y la posible inducción del CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores potentes del CYP1A2, que dejen de fumar antes de comenzar el tratamiento con pirfenidona y no fumen durante el mismo.

En el caso de los inductores moderados del CYP1A2 (por ejemplo: omeprazol), el uso concomitante puede dar lugar, en teoría, a una disminución de las concentraciones plasmáticas de pirfenidona.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

La coadministración de medicamentos que sean inductores potentes tanto del CYP1A2 como de las otras isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (por ejemplo: rifampicina) puede dar lugar a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de la pirfenidona. Siempre que sea posible se evitará administrar estos medicamentos.

2.5 Uso en poblaciones especiales

2.5.1 Embarazo

Efectos teratogénicos

No existen datos sobre el uso de Esbriet en mujeres embarazadas.

En animales, la pirfenidona y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria y pueden acumularse en el líquido amniótico.

En ratas, se observó una prolongación de la gestación y una disminución de la viabilidad fetal al administrar dosis altas (≥ 1000 mg/kg al día). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Esbriet durante el embarazo.

Fecundidad

En estudios preclínicos no se han observado efectos adversos en la fecundidad (v. 3.3 *Datos preclínicos sobre seguridad*).

2.5.2 Lactancia

Se desconoce si la pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche materna en el ser humano. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han revelado la excreción y la posible acumulación de la pirfenidona o sus metabolitos en la leche (v. 3.3 *Datos preclínicos sobre seguridad*). No se puede descartar que exista un riesgo para los niños alimentados con lactancia natural.

A la hora de decidir si se debe suspender la lactancia materna o el tratamiento con Esbriet, se tendrá en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de Esbriet para la madre.

2.5.3 Uso en pediatría

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Esbriet en pacientes pediátricos.

2.5.4 Uso en geriatría

No es preciso ajustar la dosis en función de la edad.

2.5.5 Insuficiencia renal

V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.

2.5.6 Insuficiencia hepática

V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

2.6 Reacciones adversas

2.6.1 Ensayos clínicos

La seguridad de Esbriet se ha evaluado en 623 pacientes de tres estudios clínicos de fase III. La tabla 1 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Esbriet en ensayos clínicos.

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes tratados con Esbriet en ensayos clínicos.

Reacción adversa (MedDRA)	Esbriet (<i>n</i> = 623)	
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	13,0%	Muy frecuente
Disminución del peso	10,1%	Muy frecuente
Disminución del apetito	8,0%	Frecuente
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	10,4%	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	22,0%	Muy frecuente
Mareos	18,0%	Muy frecuente
Disgeusia	5,8%	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dispepsia	18,5%	Muy frecuente
Náuseas	36,1%	Muy frecuente
Diarrea	25,8%	Muy frecuente
Dolor abdominal	6,3%	Frecuente
Vómitos	13,3%	Muy frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	11,1%	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
ALT elevada	3,2%	Frecuente
AST elevada	2,7%	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Reacción de fotosensibilidad	9,3%	Frecuente
Exantema	30,3%	Muy frecuente
Prurito	7,9%	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgias	10,0%	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	26,0%	Muy frecuente
Astenia	6,4%	Frecuente

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

2.6.2 Poscomercialización

Además de las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos, durante el uso de la pirfenidona desde su aprobación se han identificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Como estas reacciones proceden de la notificación voluntaria de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular su frecuencia con exactitud.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Agranulocitosis

Trastornos del sistema inmunitario

Angioedema

Trastornos hepatobiliares

Elevación de la bilirrubina asociada a un aumento de la ALT y la AST

2.7 Sobredosis

La experiencia clínica respecto a la sobredosis es limitada. Se administraron múltiples dosis de Esbriet hasta una dosis total de 4806 mg/d (6 cápsulas de 267 mg 3 veces al día) a voluntarios sanos adultos durante un periodo de aumento de la dosis de 12 días. Las reacciones adversas fueron leves y pasajeras y estaban en consonancia con las reacciones adversas de Esbriet notificadas con mayor frecuencia.

Ante una presunta sobredosis, se debe administrar tratamiento médico de apoyo, vigilar los signos vitales y observar atentamente el estado clínico del paciente.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

3.1.1 Mecanismo de acción

No se conoce completamente el mecanismo de acción de la pirfenidona. Sin embargo, los datos existentes indican que la pirfenidona tiene propiedades antifibróticas y antiinflamatorias en diversos sistemas *in vitro* y modelos animales de fibrosis pulmonar (fibrosis inducida por bleomicina y fibrosis inducida por trasplante).

La fibrosis pulmonar idiopática es una neumopatía fibrótica e inflamatoria crónica que se ve afectada por la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la interleucina 1 β (IL-1 β), habiéndose demostrado que la pirfenidona reduce la acumulación de células inflamatorias en respuesta a diversos estímulos.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Esbriet atenúa la proliferación de fibroblastos, la producción de citocinas y proteínas asociadas a la fibrosis y el aumento de la biosíntesis y la acumulación de la matriz extracelular en respuesta a citocinas que son factores de crecimiento, como el factor de crecimiento y transformación β (TGF- β) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).

3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia

La eficacia clínica de Esbriet se ha estudiado en tres estudios clínicos de fase III multicéntricos, multinacionales, aleatorizados, con doble enmascaramiento (doble ciego) y comparativos con placebo en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

Los estudios PIPF-004 y PIPF-006 compararon el tratamiento con Esbriet en dosis de 2403 mg/d con el placebo. Los estudios fueron prácticamente idénticos en cuanto al diseño, con algunas excepciones, como un grupo de dosis intermedia (1.197 mg/d) en el estudio PIPF-004. En ambos estudios, el tratamiento se administró 3 veces al día durante 72 semanas como mínimo. La variable principal de valoración de ambos estudios fue la variación entre el inicio del estudio y la semana 72 del porcentaje de la capacidad vital forzada (FVC) prevista.

En el estudio PIPF-004, la disminución entre el inicio del estudio y la semana 72 de tratamiento del porcentaje de la FVC prevista fue significativamente menor en los pacientes tratados con Esbriet ($n = 174$) que en los pacientes que recibieron el placebo ($n = 174$; $p = 0,001$; ANCOVA por rangos). El tratamiento con Esbriet también redujo significativamente la disminución del porcentaje de la FVC prevista entre el inicio del estudio y 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 respecto al inicio del estudio en el porcentaje de la FVC prevista $\geq 10\%$ (un umbral indicativo del riesgo de muerte en la fibrosis pulmonar idiopática) en el 20% de los pacientes tratados con Esbriet, en comparación con el 35% de los que recibieron el placebo (tabla 2).

Tabla 2: Evaluación por categorías de la variación del porcentaje de la FVC prevista entre el inicio del estudio y la semana 72 en el estudio PIPF-004

	Pirfenidona 2403 mg/d ($n = 174$)	Placebo ($n = 174$)
Disminución $\geq 10\%$ o muerte o trasplante pulmonar	35 (20%)	60 (34%)
Disminución $< 10\%$	97 (56%)	90 (52%)
Ninguna disminución (variación de la FVC $> 0\%$)	42 (24%)	24 (14%)

Aunque no se observó ninguna diferencia entre los pacientes tratados con Esbriet y los que recibieron el placebo en cuanto a la variación en el resultado obtenido en la prueba de la distancia caminada en seis minutos (PM6M) entre el inicio del estudio y la semana 72

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

según el ANCOVA por rangos preespecificado, en un análisis *ad hoc* la distancia recorrida en la PM6M disminuyó ≥ 50 metros en el 37% de los pacientes tratados con Esbriet, frente al 47% de los que recibieron el placebo en el estudio PIPF-004.

En el estudio PIPF-006, el tratamiento con Esbriet ($n = 171$) no redujo la disminución del porcentaje de la FVC prevista entre el principio del estudio y la semana 72 en comparación con el placebo ($n = 173$; $p = 0,501$). Ahora bien, el tratamiento con Esbriet redujo la disminución del porcentaje de la FVC prevista entre el inicio del estudio y las semanas 24 ($p < 0,001$), 36 ($p = 0,011$) y 48 ($p = 0,005$). En la semana 72, se observó una disminución de la FVC $\geq 10\%$ en el 23% de los pacientes tratados con Esbriet y en el 27% de los que recibieron el placebo (tabla 3).

Tabla 3: Evaluación por categorías de la variación del porcentaje de la FVC prevista entre el inicio del estudio y la semana 72 en el estudio PIPF-006

	Pirfenidona 2403 mg/d ($n = 171$)	Placebo ($n = 173$)
Disminución $\geq 10\%$ o muerte o trasplante pulmonar	39 (23%)	46 (27%)
Disminución $< 10\%$	88 (52%)	89 (51%)
Ninguna disminución (variación de la FVC $> 0\%$)	44 (26%)	38 (22%)

La disminución de la distancia recorrida en la PM6M entre el inicio del estudio y la semana 72 descendió significativamente en comparación con el placebo en el estudio PIPF-006 ($p < 0,001$; ANCOVA por rangos). Además, en un análisis, *ad hoc*, el 33% de los pacientes tratados con Esbriet presentaron una disminución ≥ 50 m de la distancia recorrida en la PM6M, en comparación con el 47% de los pacientes que recibieron el placebo en el estudio PIPF-006.

En un análisis combinado de la supervivencia en los estudios PIPF-004 y PIPF-006, la tasa de mortalidad en el grupo tratado con Esbriet en dosis de 2403 mg/de fue del 7,8%, en comparación con el 9,8% con el placebo (*hazard ratio* [razón de riesgos instantáneos, HR] de 0,77 [IC 95%: 0,47-1,28]).

En el estudio PIPF-016 se comparó el tratamiento con Esbriet en dosis de 2403 mg/d con el placebo. El tratamiento se administró 3 veces al día durante 52 semanas. La variable principal de valoración del estudio fue el cambio desde el inicio del estudio hasta la semana 52 en el porcentaje de la FVC prevista.

En el estudio PIPF-016, la disminución del porcentaje de la FVC prevista entre el inicio del estudio y la semana 52 de tratamiento fue significativamente menor en los pacientes tratados con Esbriet ($n = 278$) que en los pacientes que recibieron el placebo ($n = 277$; $p < 0,000001$; ANCOVA por rangos). El tratamiento con Esbriet también redujo significativamente la disminución del porcentaje de la FVC prevista entre el inicio del

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

estudio y las semanas 13 ($p < 0,000001$), 26 ($p < 0,000001$) y 39 ($p = 0,000002$). En la semana 52, el porcentaje de fallecimientos o de disminución de la FVC prevista $\geq 10\%$ fue menor con Esbriet (17%) que con el placebo (32%) (tabla 4).

Tabla 4: Evaluación por categorías de la variación del porcentaje de la FVC prevista entre el inicio del estudio y la semana 72 en el estudio PIPF-006

	Pirfenidona 2403 mg/d (n = 278)	Placebo (n = 277)
Disminución $\geq 10\%$ o muerte	46 (17%)	88 (32%)
Disminución $< 10\%$	169 (61%)	162 (58%)
Ninguna disminución (variación de la FVC $> 0\%$)	63 (23%)	27 (10%)

La disminución de la distancia caminada durante una PM6M desde el inicio del estudio hasta la semana 52 descendió significativamente en los pacientes tratados con Esbriet en comparación con los que recibieron el placebo en el estudio PIPF-016 ($p = 0,036$; ANCOVA por rangos); en el 26% de los pacientes tratados con Esbriet se observó una disminución ≥ 50 m en la distancia recorrida en la PM6M en comparación con el 36% de los pacientes que recibieron el placebo.

En un análisis combinado preespecificado de los estudios PIPF-016, PIPF-004 y PIPF-006 en el mes 12, la mortalidad por todas las causas fue significativamente menor en el grupo tratado con Esbriet en dosis de 2.403 mg/d (3,5%, 22 de 623 pacientes) en comparación con el placebo (6,7%, 42 de 624 pacientes), lo que se tradujo en una reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas del 48% en los 12 primeros meses (HR = 0,52 [IC 95%: 0,31-0,87], $p = 0.0107$, prueba de rangos logarítmicos).

3.2 Propiedades farmacocinéticas

3.2.1 Absorción

La administración de las cápsulas de Esbriet con alimentos dio lugar a una reducción considerable de la $C_{m\acute{a}x}$ (un 50%) y a un efecto menor en el ABC, en comparación con la administración en ayunas. Después de la administración oral posprandial de una dosis única de 801 mg a voluntarios sanos adultos de 50-66 años, la velocidad de absorción de la pirfenidona disminuyó, mientras que el ABC fue aproximadamente el 80-85% del observado al administrar la pirfenidona en ayunas. La incidencia de eventos adversos (náuseas y mareos) fue menor en los sujetos que recibieron el medicamento con alimentos que en el grupo que lo recibió en ayunas. Así pues, se recomienda administrar Esbriet con alimentos para reducir la incidencia de náuseas y mareos.

No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de la pirfenidona en el ser humano.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

3.2.2 Distribución

La pirfenidona se une a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente a la albúmina sérica. La media de la unión global fue del 50-58% a las concentraciones observadas en los estudios clínicos (1-100 µg/ml). La media del volumen de distribución aparente en el estado de equilibrio con la administración oral es de aproximadamente 70 l, lo que indica que la distribución de la pirfenidona en los tejidos es moderada.

3.2.3 Metabolismo

Los estudios del metabolismo *in vitro* con microsomas hepáticos indican que la pirfenidona se metaboliza principalmente a través del CYP1A2, con menor contribución de otras isoformas del citocromo P450, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1. En los estudios *in vitro* e *in vivo* realizados hasta la fecha no se ha detectado ninguna actividad del metabolito principal (5-carboxi-pirfenidona), ni siquiera a concentraciones o dosis muy superiores a las asociadas a la actividad de la propia pirfenidona.

3.2.4 Eliminación

El aclaramiento de la pirfenidona por vía oral parece ser moderadamente saturable. En un estudio de búsqueda de dosis con dosis múltiples realizado en ancianos sanos, a los que se administraron dosis de 267-1335 mg 3 veces al día, la media del aclaramiento disminuyó aproximadamente un 25% con dosis >801 mg 3 veces al día. Tras administrar una dosis única de pirfenidona a ancianos sanos, la media de la semivida de eliminación terminal aparente fue de aproximadamente 2,4 horas. Cerca del 80% de una dosis de pirfenidona administrada por vía oral se elimina en la orina en un plazo de 24 horas desde la administración. La mayoría de la pirfenidona se excreta en forma del metabolito 5-carboxi-pirfenidona (>95% de lo que se recupera), y menos de 1% de la pirfenidona se excreta en forma inalterada en la orina.

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Se comparó la farmacocinética de la pirfenidona y de la 5-carboxi-pirfenidona, su metabolito, en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y en sujetos con función hepática normal. Los resultados evidenciaron un aumento medio del 60% de la exposición a la pirfenidona después de administrar una dosis única de 801 mg de pirfenidona (3 cápsulas de 267 mg) a pacientes con insuficiencia hepática moderada. La pirfenidona debe usarse con cautela en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, y es preciso vigilarlos estrechamente para detectar signos de toxicidad, sobre todo si están tomando concomitantemente algún inhibidor conocido del CYP1A2 (v. 2.2 *Posología y forma de administración* y 2.4 *Advertencias y precauciones*).

Insuficiencia renal

No se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de la pirfenidona en sujetos con insuficiencia renal de leve a grave en comparación con los sujetos con función renal normal. El fármaco original se metaboliza predominantemente a 5-carboxi-pirfenidona; cuyos márgenes farmacodinámicos y de seguridad no se han establecido. El $ABC_{0-\infty}$ de la 5-carboxi-pirfenidona fue significativamente mayor en los

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

grupos de pacientes con insuficiencia renal moderada ($p = 0,009$) y grave ($p < 0,0001$) que en el grupo de pacientes con función renal normal. La cantidad prevista de acumulación del metabolito en el estado de equilibrio no es importante desde el punto de vista farmacodinámico, dado que la semivida de eliminación terminal es sólo de 1-2 horas en estos sujetos y puesto que el metabolito carece de actividad farmacológica o tiene una actividad farmacológica mínima, según la determinación de los efectos de inhibición del TNF.

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos —basados en estudios convencionales farmacológicos de seguridad, de toxicidad con dosis repetidas, de genotoxicidad y del potencial carcinógeno— no revelaron riesgos especiales para el ser humano.

3.3.1 Carcinogenicidad

En estudios de toxicidad con dosis repetidas se observó un aumento del peso del hígado en el ratón, la rata y el perro, que a menudo se acompañó de hipertrofia centrolobulillar hepática; este efecto revirtió tras suspender el tratamiento. En estudios de carcinogenicidad en la rata y el ratón se observó una incidencia elevada de tumores hepáticos. Estos signos hepáticos son compatibles con la inducción de las enzimas de los microsomas hepáticos, efecto que no se ha observado en pacientes tratados con Esbriet. No se considera que estos hallazgos tengan importancia para el ser humano.

Se observó un aumento estadísticamente significativo de los tumores uterinos en ratas hembra a las que se administró pirfenidona en dosis de 1500 mg/kg al día (esto es, 37 veces superiores a la dosis humana de 2403 mg al día). Los resultados de estudios mecanísticos indican que la aparición de tumores uterinos probablemente se relaciona con un desequilibrio crónico de las hormonas sexuales mediado por la dopamina que implica a un mecanismo endocrino específico de la rata que no está presente en el ser humano.

3.3.2 Mutagenicidad

La pirfenidona no mostró ningún signo de actividad mutagénica o genotóxica en la batería habitual de pruebas; cuando se evaluó en condiciones de exposición a la luz UV no fue mutagénica. Cuando se examinó en condiciones de exposición a la luz UV, se obtuvieron resultados positivos en un ensayo fotoclastogénico en células de pulmón de hámster chino.

3.3.3 Trastornos de la fecundidad

En animales, la pirfenidona y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria y pueden acumularse en el líquido amniótico. En dosis altas (≥ 450 mg/kg al día), se observó en la rata una prolongación del ciclo estral y una incidencia elevada de ciclos irregulares. En la rata, se observó una prolongación de la gestación y una disminución de la viabilidad fetal al administrar dosis altas (≥ 1000 mg/kg al día). Los estudios en ratas lactantes han revelado la excreción y la posible acumulación de la pirfenidona y sus metabolitos en la leche.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

3.3.4 Teratogenicidad

Los estudios de toxicidad en la función reproductora en la rata no han evidenciado ningún efecto adverso en la fecundidad de machos o hembras ni en el desarrollo posnatal de las crías; tampoco se observaron signos de teratogenicidad en la rata (1000 mg/kg al día) o el conejo (300 mg/kg al día).

3.3.5 Otros efectos

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

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Conservación

No debe conservarse a una temperatura superior a 30 °C.

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «VEN» en el envase.

4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica, y utilídense los sistemas de recogida disponibles localmente.

4.3 Presentación

Cápsulas duras de 267 mg

270

Medicamento: manténgase fuera del alcance de los niños.

Información de Abril 2016

Para mayor información del producto favor de contactar al Servicio de Atención al Cliente al 800 365 365 o visite nuestra página web www.roche.cl.