



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-77653836-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-77653836-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR SACIFIA solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MISOFAGAN / PIRFENIDONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / PIRFENIDONA 200 mg y CÁPSULAS DURAS / PIRFENIDONA 267 mg; aprobada por Certificado N° 57.806.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TUTEUR SACIFIA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MISOFAGAN / PIRFENIDONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / PIRFENIDONA 200 mg y CÁPSULAS DURAS / PIRFENIDONA 267 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrante en los documentos IF-2020-25125501-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-25125648-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-25125633-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-25125679-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-25125613-APN-DERM#ANMAT y IF-2020-25125660-APN-DERM#ANMAT; los nuevos proyectos de prospecto obrante en el documento IF-2020-25125554-APN-DERM#ANMAT e IF-2020-25125534-APN-DERM#ANMAT; y los proyectos de información para el paciente obrante en el documento IF-2020-25125590-APN-DERM#ANMAT e IF-2020-25125569-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.806, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2019-77653836-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.04.30 19:33:56 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.04.30 19:33:59 -03:00



MISOFAGAN® 200
PIRFENIDONA 200 mg Comprimidos recubiertos



PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO – BLÍSTER MISOFAGAN® 200

TUTEUR
PIRFENIDONA 200 mg

Lote:
Vto:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2019-78012899-APN-DGA#ANMAT
Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Página 152 de 193



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-77653836 ROT PRIM COMP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.10 16:38:08 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.10 16:38:55 -03:00



MISOFAGAN® 267
PIRFENIDONA 267 mg Cápsulas duras



PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO – BLÍSTER MISOFAGAN® 267

TUTEUR
PIRFENIDONA 267 mg

Lote:
Vto:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2019-78012899-APN-DGA#ANMAT

Fam. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-77653836 ROT PRIM CAP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.10 16:40:43 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.10 16:39:57 -03:00



MISOFAGAN® 267
PIRFENIDONA 267 mg
Cápsulas duras



PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE SECUNDARIO MISOFAGAN® 267

MISOFAGAN® 267
PIRFENIDONA 267 mg
Cápsulas duras

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Envase conteniendo 63 cápsulas duras

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **MISOFAGAN® 267** contiene: Pirfenidona 267 mg. Excipientes: c.s.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 57.806

Lote N°:

Vto:

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

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

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 180, 252 y 270 cápsulas duras.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2019-78012899-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-77653836 ROT SEC CAP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.10 16:39:42 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.10 16:40:29 -03:00



MISOFAGAN® 200
PIRFENIDONA 200 mg Comprimidos recubiertos



PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE SECUNDARIO MISOFAGAN® 200

MISOFAGAN®200
PIRFENIDONA 200 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Envase conteniendo 100 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **MISOFAGAN® 200** contiene: Pirfenidona 200 mg. Excipientes: c.s.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 57.806

Lote N°:

Vto:

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

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

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 200 y 360 comprimidos recubiertos.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2019-78012899-APN-DGA#ANMAT

Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-77653836 ROT SEC COMP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.10 16:41:13 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.10 16:41:13 -03:00



MISOFAGAN® 267
PIRFENIDONA 267 mg
Cápsulas duras



PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE SECUNDARIO MISOFAGAN® 267
USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

MISOFAGAN® 267
PIRFENIDONA 267 mg
Cápsulas duras

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Envase conteniendo 500 cápsulas duras (uso hospitalario exclusivo)

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de **MISOFAGAN® 267** contiene: Pirfenidona 267 mg. Excipientes: c.s.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 57.806

Lote N°:

Vto:

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

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

NOTA: Igual texto se utilizará para la presentación de 1000 cápsulas duras.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2019-78012899-APN-DGA#ANMAT

Fernandina Ferrari
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-77653836 ROT SEC UHE CAP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.10 16:39:28 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.10 16:39:29 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-77653836 ROT SEC UHE COMP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.10 16:40:10 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.10 16:40:11 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

MISOFAGAN® 267
PIRFENIDONA 267 mg
Cápsulas duras

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-1 β), 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 cardíaca

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= 171) o 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 $\geq 50\%$ y un porcentaje de capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (%DL_{CO}) $\geq 30\%$ (Estudio 1) o 35% (Estudios 2 y 3) basales. Completaron el tratamiento más del 80% de los pacientes en los tres estudios.

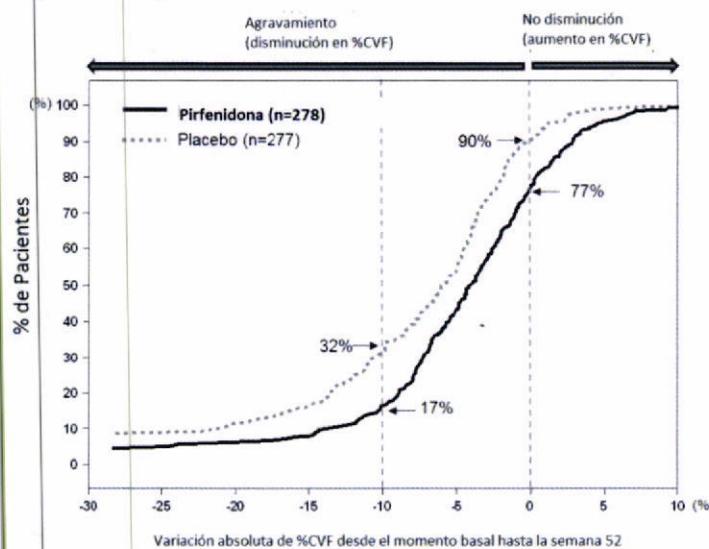
En estos tres estudios, 1247 pacientes con FPI fueron aleatorizados a recibir Pirfenidona 2403 mg/día (n= 623) o placebo (n= 624). Las características basales fueron generalmente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 67 años (intervalo 40-80 años), 74% fueron hombres, 95% 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.

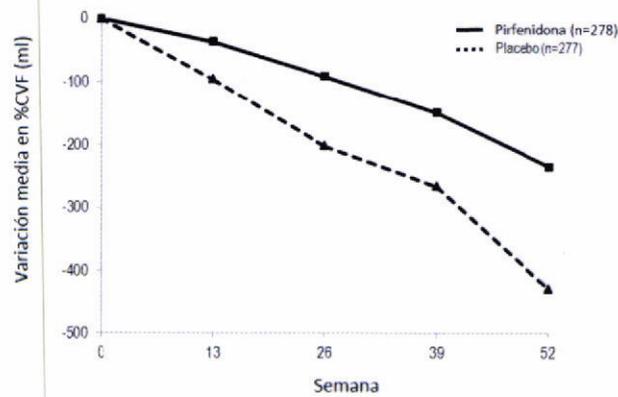
Figura 1. Distribución acumulada de pacientes por variación en el %CVF esperado desde el momento basal hasta la semana 52 (Estudio 1). Las líneas discontinuas indican disminución $\geq 10\%$ o disminución $\geq 0\%$.



Variación media en CVF respecto al basal (en ml)

En el Estudio 1, se observó una reducción en la disminución media en CVF (en ml) en pacientes que recibieron 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.

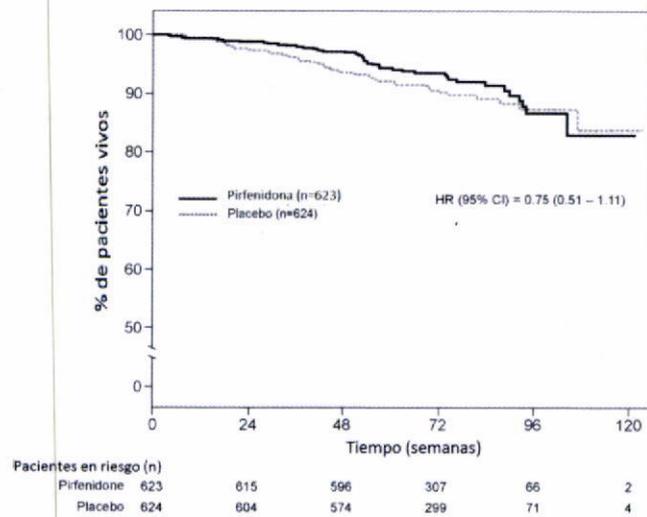
Figura 2: Variación media desde el momento basal en CVF (Estudio 1)



Sobrevida

Se evaluó la sobrevida 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 periodo 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 ($C_{m\acute{a}x}$) 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 $C_{m\acute{a}x}$ se alcanzó entre 30 min y 4 horas (tiempo medio: 0,5 horas). La mediana del tiempo máximo ($T_{m\acute{a}x}$) aumentó de 0,5 a 3 horas con alimentos. La $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{0-inf} disminuyeron un 49% y un 16% con los alimentos, respectivamente. Se demostró bioequivalencia en estado de ayunas, comparando el comprimido de 801 mg con tres cápsulas de 267 mg. El efecto de los alimentos en el AUC oral de 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.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

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-inf} y $C_{máx}$ de Pirfenidona aumentaron 1,6 y 1,4 veces en sujetos con insuficiencia hepática moderada, respectivamente. La exposición a 5-carboxipirfenidona 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-inf} 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-inf} 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 código de barras es 2899-APN-DGA#ANMAT

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 (ver **PRECAUCIONES-Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).
- Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **ADVERTENCIAS**).
- Insuficiencia renal grave (Clcr < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que necesite diálisis.

ADVERTENCIAS

Enzimas hepáticas elevadas y lesión hepática inducida por fármacos

Se han reportado casos de lesión hepática inducida por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés) con 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,

IF-2019-78012899-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. APODERADO
Página 187 de 193

Farm. Vorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

orina oscura o ictericia. El ajuste o interrupción de la dosis pueden ser necesarios para las elevaciones de las enzimas hepáticas.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad

Los pacientes que recibieron Pirfenidona 2403 mg/día en los tres estudios Fase III presentaron una mayor incidencia de reacciones de fotosensibilidad (9%) en comparación con los tratados con placebo (1%). La mayoría de las reacciones de fotosensibilidad ocurrieron durante los primeros 6 meses. Durante el tratamiento con Pirfenidona se debe evitar o reducir al mínimo la exposición directa al sol (y a lámparas de rayos UVA). Se debe indicar a el uso diario de protector solar (FPS 50 o superior) y ropa que les proteja de la exposición al sol, y que eviten otros medicamentos que causen fotosensibilidad. El paciente debe informar al médico si presenta síntomas de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad. Las reacciones graves de fotosensibilidad son poco frecuentes. En los casos leves o graves de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad, es posible que haya que ajustar la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento (ver

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Trastornos gastrointestinales

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

Angioedema

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

Mareos

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

Cansancio

Se ha descrito cansancio en pacientes tratados con Pirfenidona. Los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación.

Pérdida de peso

Se ha descrito pérdida de peso en pacientes tratados con Pirfenidona. El médico debe vigilar el peso del paciente y, cuando lo considere oportuno, recomendarle que aumenten la ingesta calórica si la pérdida de peso tiene relevancia clínica.

Excipientes

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

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aproximadamente el 70-80% de Pirfenidona es metabolizada mediante CYP1A2, y en menor proporción por otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

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

El consumo de jugo de pomelo se ha relacionado con la inhibición de CYP1A2 y debe evitarse durante el tratamiento con Pirfenidona.

Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2

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

Pirfenidona está contraindicado en pacientes que están tomando fluvoxamina. Debe suspenderse el tratamiento con fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con Pirfenidona y durante todo el tiempo que dure éste, puesto que reduce el *clearance* de Pirfenidona. Durante el tratamiento con Pirfenidona deben evitarse también otros tratamientos inhibidores tanto de CYP1A2 como una o más de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de Pirfenidona (como CYP2C9, 2C19 y 2D6).

Extrapolaciones *in vitro* e *in vivo* indican que los inhibidores potentes y selectivos de CYP1A2 (p. ej., enoxacina) tienen potencial para aumentar la exposición a Pirfenidona en aproximadamente 2 a 4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de Pirfenidona con un inhibidor potente y selectivo de CYP1A2, la dosis de Pirfenidona debe reducirse a 801 mg al día (una cápsula dura, tres veces al día). Los pacientes deben ser monitoreados por si aparecieran reacciones relacionadas con el tratamiento con Pirfenidona. Suspenda el tratamiento con Pirfenidona si fuere necesario.

En un estudio de interacción farmacológica de dosis única en 27 sujetos sanos, la administración conjunta de Pirfenidona y ciprofloxacina de 750 mg (un inhibidor moderado del CYP1A2) aumentó la exposición a Pirfenidona en un 81%. Si no se puede evitar utilizar ciprofloxacina a la dosis de 750 mg 2 veces al día, la dosis de Pirfenidona debe reducirse a 1602 mg (2 cápsulas duras, 3 veces al día). Pirfenidona debe utilizarse con precaución también cuando se utiliza ciprofloxacina a una dosis de 250 mg o 500 mg una vez o 2 veces al día.

Pirfenidona debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con otros inhibidores moderados de CYP1A2 (p. ej., amiodarona o propafenona).

Se recomienda especial precaución cuando se administren inhibidores de CYP1A2 juntamente con inhibidores potentes de una o más de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de Pirfenidona, como CYP2C9 (p. ej., amiodarona, fluconazol), 2C19 (p. ej., cloranfenicol), 2D6 (p. ej., fluoxetina, paroxetina) y 2E1.

Tabaco e inductores de CYP1A2

Un estudio de interacción Fase I de una dosis oral única de 801 mg de Pirfenidona en 25 fumadores y 25 no fumadores sanos evaluó el efecto del tabaco (inductor de CYP1A2) en la farmacocinética de Pirfenidona. La exposición a Pirfenidona fue un 50% menor en los fumadores que en los no fumadores; AUC_{0-inf} y $C_{m\acute{a}x}$ de Pirfenidona en fumadores fueron 46% y 68% de aquellos en no fumadores, respectivamente. El tabaco puede aumentar el *clearance* del medicamento y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Pirfenidona se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP1A2, como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el tabaco y la posible inducción de CYP1A2. Se debe

recomendar a los pacientes que dejen de tomar inductores potentes del CYP1A2 y que no fumen antes durante el tratamiento con Pirfenidona.

El uso concomitante de inductores moderados de CYP1A2 (como omeprazol) puede, en teoría, reducir las concentraciones plasmáticas de Pirfenidona.

La administración simultánea de otros medicamentos que actúan como inductores potentes tanto de CYP1A2 como de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de Pirfenidona (como rifampicina) puede producir un marcado descenso de las concentraciones plasmáticas de Pirfenidona. Esos otros medicamentos deben evitarse en la medida de lo posible.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

En ratas que recibieron dosis altas (≥ 1000 mg/kg al día) se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal.

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

Lactancia

Se desconoce si Pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción y posible acumulación de Pirfenidona o sus metabolitos en la leche (ver **FARMACOCINÉTICA**). No se puede excluir un riesgo para el lactante.

Se tiene que tomar la decisión de interrumpir la lactancia o el tratamiento con Pirfenidona, tras evaluar el beneficio de la lactancia para el niño frente al beneficio del tratamiento con Pirfenidona para la madre.

Fertilidad

No se han observado efectos perjudiciales para la fertilidad en los estudios preclínicos (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**).

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

En un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embrionario, ratas hembras recibieron Pirfenidona en dosis orales de 0, 50, 150, 450 y 1000 mg/kg/día desde 2 semanas antes del apareamiento, durante la fase de apareamiento y durante los periodos tempranos de desarrollo embrionario desde los días de gestación (GD) 0 a 5 y organogénesis desde GD 6 a 17. En un estudio de desarrollo embrionario, ratas hembras recibieron Pirfenidona en dosis orales de 0, 30, 100 y 300 mg/kg/día durante todo el periodo de

organogénesis de GD 6 a 18. En estos estudios, Pirfenidona a dosis de hasta 3 y 2 veces, respectivamente la DDMR en adultos (en mg/m² a dosis orales maternas de hasta 1000 mg/kg/día en ratas y 300 mg/kg/día en conejos, respectivamente) no revelaron evidencia de deterioro de la fertilidad o daño fetal debido a Pirfenidona. En presencia de toxicidad materna, se observaron ciclos acíclicos/irregulares (p. ej. ciclo estral prolongado) en ratas a dosis \geq MRDD en adultos aproximadamente (en mg/m² a dosis maternas \geq 450 mg/kg/día). En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas hembras que recibieron Pirfenidona en dosis orales de 0, 100, 300 y 1000 mg/kg/día desde GD 7 hasta el día 20 de lactancia, se observaron prolongación del período de gestación, disminución de la cantidad de recién nacidos vivos y reducción de la viabilidad y el peso corporal fetal a una dosis oral de aproximadamente 3 veces la DDRM en adultos (en mg/m² a una dosis oral materna de 1000 mg/kg/día).

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

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pirfenidona puede causar mareos y cansancio, por lo que puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Por lo tanto, los pacientes deben tener precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas si experimentan estos síntomas.

REACCIONES ADVERSAS

Dado que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de Pirfenidona se ha evaluado en estudios clínicos realizados en 1650 voluntarios sanos y pacientes. Se ha realizado seguimiento a más de 170 pacientes en estudios abiertos durante un periodo superior a cinco años, llegando, en algunos casos, a diez.

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

Las reacciones adversas que ocurrieron en \geq 10% de los pacientes tratados con Pirfenidona y más frecuentemente que con placebo se enumeran en la **Tabla 1**.

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

Reacción adversa	% de pacientes (0 a 118 semanas)	
	Pirfenidona 2403 mg/día (n= 623)	Placebo (n= 624)
Náuseas	36%	16%
Erupción	30%	10%
Dolor abdominal	24%	15%
Infección del tracto respiratorio superior	27%	15%
Diarrea	26%	20%

Fatiga	26%	19%
Dolor de cabeza	22%	19%
Dispepsia	19%	7%
Mareos	18%	11%
Vómitos	13%	6%
Anorexia	13%	5%
Reflujo gastroesofágico	11%	7%
Sinusitis	11%	10%
Insomnio	10%	7%
Pérdida de peso	10%	5%
Artralgia	10%	7%

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

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

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

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

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección de las vías respiratorias altas; infección de las vías urinarias
Trastornos de la sangre y sistema linfático	
Raro	Agranulocitosis ¹
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuente	Angioedema ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Anorexia
Frecuentes	Pérdida de peso, pérdida de apetito
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareos, somnolencia, disgeusia, letargo
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea, tos, tos productiva
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Dispepsia, náuseas, diarrea
Frecuentes	Reflujo gastroesofágico, vómitos, distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar gástrico, gastritis, constipación, flatulencia
Trastornos hepatobilíares	
Frecuentes	Elevación de ALT, elevación de AST, elevación de gamma glutamil transferasa
Raros	Elevación de la bilirrubina sérica total en combinación con elevaciones de la ALT y AST ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad
Frecuentes	Prurito, eritema, sequedad de piel, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Mialgia, artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Cansancio
Frecuentes	Astenia, dolor torácico no cardíaco

IF-2019-78012899-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Argelina Ferrari
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes Quemaduras solares

¹Identificado a través de farmacovigilancia poscomercialización

Experiencia poscomercialización

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Agranulocitosis

Trastornos del sistema inmune: Angioedema

Trastornos hepato biliares: Daño hepático inducido por fármacos

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Si se sospecha una sobredosis, debe proporcionarse asistencia médica de apoyo, con vigilancia de las constantes vitales y una estrecha observación de la situación clínica del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital Fernández: (011) 4808-2600/2655

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.806

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2019-78012899-APN-DGA#ANMAT

Página 193 de 193

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-77653836 PROSP CAP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.10 16:39:28 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.10 16:39:29 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

MISOFAGAN® 200
PIRFENIDONA 200 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **MISOFAGAN® 200** contiene: Pirfenidona 200 mg. Excipientes: Lactosa, Povidona, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Opadry II White.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor.
Clasificación ATC: L04AX05

INDICACIONES

MISOFAGAN® 200 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 indican que Pirfenidona tiene propiedades antifibróticas y antiinflamatorias en una serie de sistemas *in vitro* y en modelos animales de fibrosis pulmonar (fibrosis inducida por bleomicina y trasplante).

La FPI es una enfermedad pulmonar fibrótica e inflamatoria crónica que se ve afectada por la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias, entre ellas el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-1 beta (IL-1 β), habiéndose demostrado que 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 a citocinas que son factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de 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 2899 comprimidos de MISOFAGAN® 200.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

día con alimentos durante un mínimo de 72 semanas. Los pacientes continuaron el tratamiento hasta que el último completó las 72 semanas, lo que incluyó observaciones en el estudio de aproximadamente 120 semanas de tratamiento. El criterio de valoración primario fue la variación en el porcentaje de capacidad vital forzada (%CVF) esperada entre el momento basal y el final del estudio, medido a las 52 semanas en el Estudio 1 y a las 72 semanas en los Estudios 2 y 3.

Los Estudios 1, 2 y 3 incluyeron pacientes adultos con diagnóstico clínico y radiográfico de FPI (con o sin biopsia pulmonar quirúrgica), sin evidencia o sospecha de un diagnóstico alternativo para enfermedad pulmonar intersticial (EPI). Los pacientes elegibles tenían un %CVF $\geq 50\%$ y un porcentaje de capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (%DL_{CO}) $\geq 30\%$ (Estudio 1) o 35% (Estudios 2 y 3) basales. Completaron el tratamiento más del 80% de los pacientes en los tres estudios.

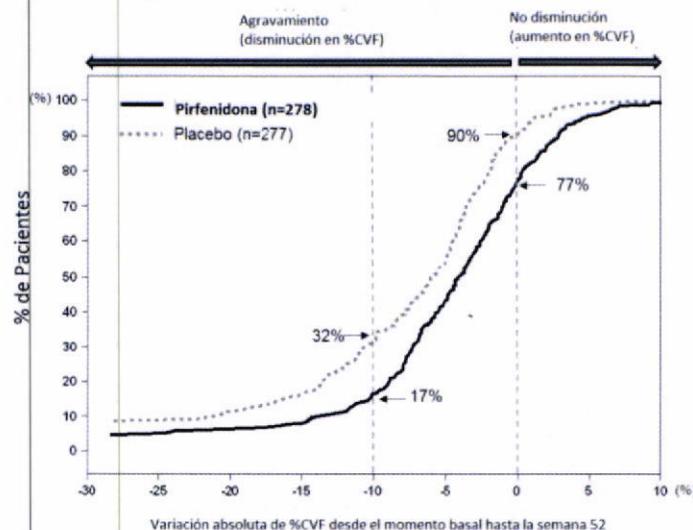
En estos tres estudios, 1247 pacientes con FPI fueron aleatorizados a recibir Pirfenidona 2403 mg/día (n= 623) o placebo (n= 624). Las características basales fueron generalmente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 67 años (intervalo 40-80 años), 74% fueron hombres, 95% 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.

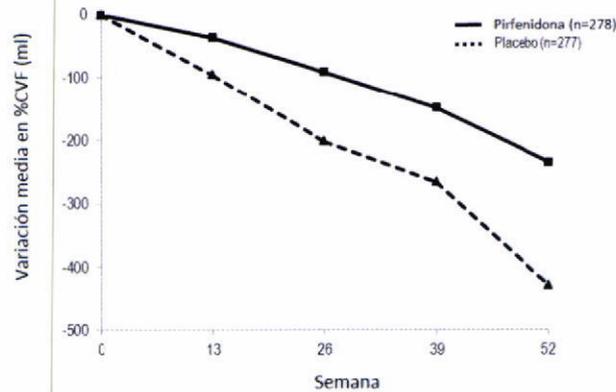
Figura 1. Distribución acumulada de pacientes por variación en el %CVF esperado desde el momento basal hasta la semana 52 (Estudio 1). Las líneas discontinuas indican disminución $\geq 10\%$ o disminución $\geq 0\%$.



Variación media en CVF respecto al basal (en ml)

En el Estudio 1, se observó una reducción en la disminución media en CVF (en ml) en pacientes que recibieron 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.

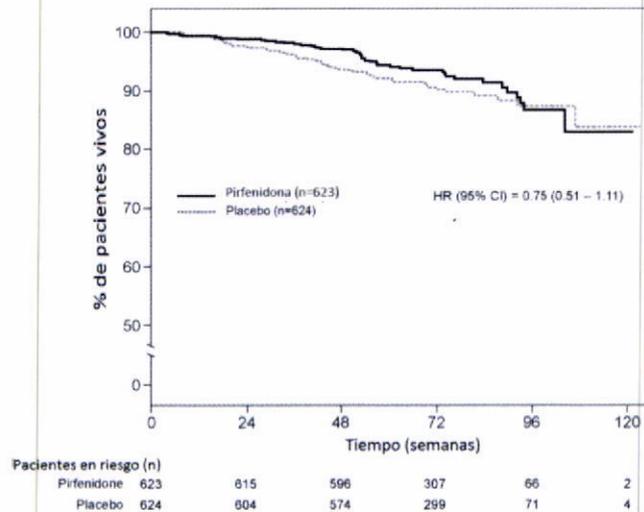
Figura 2: Variación media desde el momento basal en CVF (Estudio 1)



Sobrevida

Se evaluó la sobrevida 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 ($C_{m\acute{a}x}$) 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 $C_{m\acute{a}x}$ se alcanzó entre 30 min y 4 horas (tiempo medio: 0,5 horas). La mediana del tiempo máximo ($T_{m\acute{a}x}$) aumentó de 0,5 a 3 horas con alimentos. La $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{0-inf} disminuyeron un 49% y un 16% con los alimentos, respectivamente. Se demostró bioequivalencia en estado de ayunas, comparando el comprimido de 801 mg con tres cápsulas de 267 mg. El efecto de los alimentos en el AUC oral de Pirfenidona fue coherente entre las formulaciones de comprimidos y cápsulas. La incidencia de eventos adversos (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.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARRIOS
APODERADO

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-inf} y $C_{máx}$ de Pirfenidona aumentaron 1,6 y 1,4 veces en sujetos con insuficiencia hepática moderada, respectivamente. La exposición a 5-carboxipirfenidona 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 la insuficiencia hepática grave y en la 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-inf} 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-inf} 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® 200** 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® 200**.

Una vez iniciado el tratamiento se debe aumentar la dosis gradualmente, en un período de 14 días, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 12 comprimidos al día. El cronograma de dosis es de 1299-APN-DGA#ANMAT

Días 1 a 7: un comprimido, cuatro veces al día (800 mg/día)

Días 8 a 14: dos comprimidos, cuatro veces al día (1600 mg/día)

A partir del día 15: cuatro comprimidos, tres veces al día (2400 mg/día)

La dosis diaria recomendada de **MISOFAGAN® 200** para los pacientes con FPI es de cuatro comprimidos de 200 mg tres veces al día con alimentos, o un total de 2400 mg/día.

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

Los pacientes no deben tomar más de 4 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® 200** 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® 200**, según corresponda, a 1-3 comprimidos 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® 200** a 4 comprimidos diarios (1 comprimido 4 veces al día). Si persiste la erupción cutánea al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con **MISOFAGAN® 200** 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® 200** 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® 200** 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® 200**, 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® 200**.
- No volver a reanudar el tratamiento con **MISOFAGAN® 200**.

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

- Suspender permanentemente el tratamiento con **MISOFAGAN® 200**.
- No volver a reanudar el tratamiento del paciente con **MISOFAGAN® 200**

Ajuste de la dosis debido a interacciones con otros medicamentos

Inhibidores potentes de CYP1A2 (p. ej., fluvoxamina, enoxacina): Reducir **MISOFAGAN® 200** a 200 mg cuatro veces al día (800 mg/día).

IF-2019-78012899-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Inhibidores moderados de CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacina): Reducir **MISOFAGAN® 200** a 400 mg cuatro veces al día (1600 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® 200** en esta población. Se deben controlar las reacciones adversas y considerar el ajuste de dosis o la suspensión de **MISOFAGAN® 200** 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® 200** no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.

Insuficiencia renal

MISOFAGAN® 200 debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve (Clcr 50–80 ml/min), moderada (CrCl 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® 200** 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® 200** 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® 200 se debe administrar por vía oral. **MISOFAGAN® 200** debe tragarse entero 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 (ver **PRECAUCIONES-Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).
- Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS**).
- Insuficiencia renal grave (CrCl <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. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2. Pirfenidona no se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática grave, por lo que no se recomienda su administración a esos pacientes.

Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad

Los pacientes que recibieron Pirfenidona 2403 mg/día en los tres estudios Fase III presentaron una mayor incidencia de reacciones de fotosensibilidad (9%) en comparación con los tratados con placebo (1%). La mayoría de las reacciones de fotosensibilidad ocurrieron durante los primeros 6 meses. Durante el tratamiento con Pirfenidona se debe evitar o reducir al mínimo la exposición directa al sol (y a lámparas de rayos UVA). Se debe indicar el uso diario protector solar (FPS 50 o superior) y ropa que les proteja de la exposición al sol, y que eviten otros medicamentos que causen fotosensibilidad. El paciente debe informar al médico si presenta síntomas de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad. Las reacciones graves de fotosensibilidad son poco frecuentes. En los casos leves o graves de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad, es posible que haya que ajustar la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento (ver

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Trastornos gastrointestinales

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

Angioedema

Durante la poscomercialización se han recibido notificaciones de angioedemas (algunas graves), como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que pueden estar asociadas a disneas y sibilancias, relacionadas con el uso de Pirfenidona. Por lo tanto, los pacientes que desarrollen signos o síntomas de angioedema deben suspender inmediatamente el tratamiento. Los pacientes con angioedema se deben tratar de acuerdo con las guías de tratamiento correspondientes. **MISOFAGAN® 200** no se debe utilizar en pacientes con antecedentes de angioedema debido a Pirfenidona.

Mareos

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

Cansancio

Se ha descrito cansancio en pacientes tratados con Pirfenidona. Los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación.

Pérdida de peso

Se ha descrito pérdida de peso en pacientes tratados con Pirfenidona. El médico debe vigilar el peso del paciente y, cuando lo considere oportuno, recomendarle que aumenten la ingesta calórica si la pérdida de peso tiene relevancia clínica.

Excipientes

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

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aproximadamente el 70-80% de Pirfenidona es metabolizada mediante CYP1A2, y en menor proporción por otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

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

El consumo de jugo de pomelo se ha relacionado con la inhibición de CYP1A2 y debe evitarse durante el tratamiento con Pirfenidona.

Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2

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

Pirfenidona está contraindicado en pacientes que estén tomando fluvoxamina. Debe suspenderse el tratamiento con fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con Pirfenidona y durante todo el tiempo que dure éste, puesto que reduce el *clearance* de Pirfenidona. Durante el tratamiento con Pirfenidona deben evitarse también otros tratamientos inhibidores tanto de CYP1A2 como una o más de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de Pirfenidona (como CYP2C9, 2C19 y 2D6).

Extrapolaciones *in vitro* e *in vivo* indican que los inhibidores potentes y selectivos de CYP1A2 (p. ej., enoxacina) tienen potencial para aumentar la exposición a Pirfenidona en aproximadamente 2 a 4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de Pirfenidona con un inhibidor potente y selectivo de CYP1A2, la dosis de Pirfenidona debe reducirse a 800 mg al día (un comprimido recubierto, cuatro veces al día). Los pacientes deben ser monitoreados por si aparecieran reacciones relacionadas con el tratamiento con Pirfenidona. Suspenda el tratamiento con Pirfenidona si fuere necesario.

En un estudio de interacción farmacológica de dosis única en 27 sujetos sanos, la administración conjunta de Pirfenidona y ciprofloxacina de 750 mg (un inhibidor moderado del CYP1A2) aumentó la exposición a Pirfenidona en un 81%. Si no se puede evitar utilizar ciprofloxacina a la dosis de 750 mg 2 veces al día, la dosis de Pirfenidona debe reducirse a 1600 (2 comprimidos 4 veces al día). Pirfenidona debe utilizarse con precaución también cuando se utiliza ciprofloxacina a una dosis de 250 mg o 500 mg una vez o 2 veces al día.

Pirfenidona debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con otros inhibidores moderados de CYP1A2 (por ejemplo, amiodarona o propafenona).

Se recomienda especial precaución cuando se administren inhibidores de CYP1A2 juntamente con inhibidores potentes de una o más de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de Pirfenidona, como CYP2C9 (por ejemplo, amiodarona, fluconazol), 2C19 (por ejemplo, cloranfenicol), 2D6 (p. ej., fluoxetina, paroxetina) y 2E1.

Tabaco e inductores de CYP1A2

Un estudio de interacción en Fase I de una dosis oral única de 801 mg de Pirfenidona en 25 fumadores y 25 no fumadores sanos evaluó el efecto del tabaco (inductor de CYP1A2) en la farmacocinética de Pirfenidona. La exposición a Pirfenidona fue un 50% menor en los fumadores que en los no fumadores; $AUC_{0-\text{inf}}$ y $C_{\text{máx}}$ de Pirfenidona en fumadores fueron 46% y 68% de aquellos en no fumadores, respectivamente. El tabaco puede aumentar el *clearance* del medicamento y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Pirfenidona se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP1A2, como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el tabaco y la

recomendar a los pacientes que dejen de tomar inductores potentes del CYP1A2 y que no fumen antes ni durante el tratamiento con Pirfenidona.

El uso concomitante de inductores moderados de CYP1A2 (como omeprazol) puede, en teoría, reducir las concentraciones plasmáticas de Pirfenidona.

La administración simultánea de otros medicamentos que actúan como inductores potentes tanto de CYP1A2 como de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de Pirfenidona (como rifampicina) puede producir un marcado descenso de las concentraciones plasmáticas de Pirfenidona. Esos otros medicamentos deben evitarse en la medida de lo posible.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

En ratas que recibieron dosis altas (≥ 1000 mg/kg al día) se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal.

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

Lactancia

Se desconoce si Pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción y posible acumulación de Pirfenidona o sus metabolitos en la leche (ver **FARMACOCINÉTICA**). No se puede excluir un riesgo para el lactante.

Se tiene que tomar la decisión de interrumpir la lactancia o el tratamiento con Pirfenidona, tras evaluar el beneficio de la lactancia para el niño frente al beneficio del tratamiento con Pirfenidona para la madre.

Fertilidad

No se han observado efectos perjudiciales para la fertilidad en los estudios preclínicos (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**).

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

En un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embrionofetal, ratas hembras recibieron Pirfenidona en dosis orales de 0, 50, 150, 450 y 1000 mg/kg/día desde 2 semanas antes del apareamiento, durante la fase de apareamiento y durante los períodos tempranos de desarrollo embrionario desde los días de gestación (GD) 0 a 5 y organogénesis desde GD 6 a 17. En un estudio de desarrollo embrionofetal, ratas preñadas

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

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

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pirfenidona puede causar mareos y cansancio, por lo que puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Por lo tanto, los pacientes deben tener precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas si experimentan estos síntomas.

REACCIONES ADVERSAS

Dado que los estudios clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de Pirfenidona se ha evaluado en estudios clínicos realizados en 1650 voluntarios sanos y pacientes. Se ha realizado seguimiento a más de 170 pacientes en estudios abiertos durante un periodo superior a cinco años, llegando, en algunos casos, a diez.

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

Las reacciones adversas que ocurrieron en \geq 10% de los pacientes tratados con Pirfenidona y más frecuentemente que con placebo se enumeran en la **Tabla 1**.

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

Reacción adversa	% de pacientes (0 a 118 semanas)	
	Pirfenidona 2403 mg/día (n= 623)	Placebo (n= 624)
Náuseas	36%	16%
Erupción	30%	10%
Dolor abdominal*	24%	

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2019-78012899-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Infección del tracto respiratorio superior	27%	25%
Diarrea	26%	20%
Fatiga	26%	19%
Dolor de cabeza	22%	19%
Dispepsia	19%	7%
Mareos	18%	11%
Vómitos	13%	6%
Anorexia	13%	5%
Reflujo gastroesofágico	11%	7%
Sinusitis	11%	10%
Insomnio	10%	7%
Pérdida de peso	10%	5%
Artralgia	10%	7%

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

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

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

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

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección de las vías respiratorias altas; infección de las vías urinarias
Trastornos de la sangre y sistema linfático	
Raro	Agranulocitosis ¹
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuente	Angioedema ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Anorexia
Frecuentes	Pérdida de peso, pérdida de apetito
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareos, somnolencia, disgeusia, letargo
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea, tos, tos productiva
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Dispepsia, náuseas, diarrea
Frecuentes	Reflujo gastroesofágico, vómitos, distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar gástrico, gastritis, constipación, flatulencia
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Elevación de ALT, elevación de AST, elevación de gamma glutamil transferasa
Raros	Elevación de la bilirrubina sérica total en combinación con elevaciones de la ALT y AST ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad

IF-2019-78012899-APN-DGA#ANMAT

Frecuentes	Prurito, eritema, sequedad de piel, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Mialgia, artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Cansancio
Frecuentes	Astenia, dolor torácico no cardíaco
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	Quemaduras solares

¹ Identificado a través de farmacovigilancia poscomercialización

Experiencia poscomercialización

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Agranulocitosis

Trastornos del sistema inmune: Angioedema

Trastornos hepato biliares: Daño hepático inducido por fármacos

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Si se sospecha una sobredosis, debe proporcionarse asistencia médica de apoyo, con vigilancia de las constantes vitales y una estrecha observación de la situación clínica del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital Fernández: (011) 4808-2600/2655

PRESENTACIÓN

MISOFAGAN® 200/Pirfenidona 200 mg, comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 100, 200, 360 y 500 comprimidos recubiertos, siendo esta última presentación para uso hospitalario exclusivamente.

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.806

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

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

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2019-78012899-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-77653836 PROSP COMP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.10 16:39:13 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.10 16:38:28 -03:00



MISOFAGAN® 200
PIRFENIDONA 200 mg Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

MISOFAGAN® 200
PIRFENIDONA 200 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Lea esta guía de **MISOFAGAN® 200** detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es MISOFAGAN® 200 y para qué se utiliza?

MISOFAGAN® 200 contiene el principio activo Pirfenidona y se utiliza para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) leve a moderada en adultos.

La FPI es una enfermedad en la que los tejidos de los pulmones se inflaman, formándose cicatrices a lo largo del tiempo. En estas circunstancias, los pulmones no funcionan correctamente provocando dificultad para respirar. **MISOFAGAN® 200** ayuda a reducir las cicatrices y la inflamación de los pulmones, y le ayuda a respirar mejor.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar MISOFAGAN® 200?

No tome MISOFAGAN® 200:

- Si es alérgico a Pirfenidona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver *ítem 7*).
- Si ha tenido previamente angioedema con Pirfenidona, incluyendo síntomas como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que puede estar asociado con dificultad para respirar o sibilancias (sonido silbante que se produce al respirar).
- Si está tomando un medicamento llamado fluvoxamina (utilizado para tratar la depresión y el trastorno obsesivo compulsivo).
- Si tiene una enfermedad hepática grave o terminal.
- Si tiene una enfermedad renal grave o terminal que necesite diálisis.

Si algo de lo anterior se cumple en su caso, no tome **MISOFAGAN® 200**. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **MISOFAGAN® 200**:

- Puede presentar una mayor sensibilidad a la luz solar (reacción de fotosensibilidad) cuando tome **MISOFAGAN® 200**. Evite el sol (también las lámparas de rayos UVA [ultravioletas]) mientras esté tomando **MISOFAGAN® 200**. Utilice diariamente protector solar (factor de protección igual o mayor a 50) y cúbrase los brazos, las piernas y la cabeza para reducir la exposición a la luz solar (ver *ítem 4*).
- No debe tomar otros medicamentos, como antibióticos del grupo de las tetraciclinas (por ejemplo, doxiciclina) que pueden aumentar su sensibilidad a la luz solar.
- Debe informar a su médico si sufre problemas renales.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2019-78012899-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



MISOFAGAN® 200
PIRFENIDONA 200 mg Comprimidos recubiertos



- Debe informar a su médico si sufre problemas hepáticos.
- Debe abstenerse de fumar antes y durante el tratamiento con **MISOFAGAN® 200**. El tabaco puede reducir el efecto de **MISOFAGAN® 200**.
- **MISOFAGAN® 200** puede causar mareos y cansancio. Tenga cuidado si tiene que realizar actividades que le exijan atención y coordinación como operar máquinas y/o conducir automóviles o bicicletas.
- **MISOFAGAN® 200** puede causar pérdida de peso. Su médico le vigilará el peso mientras esté tomando este medicamento.

Tendrá que hacerse análisis de sangre antes de empezar a tomar **MISOFAGAN® 200**, una vez al mes durante los primeros 6 meses, y posteriormente cada 3 meses mientras esté tomando este medicamento, para comprobar el correcto funcionamiento de su hígado. Es importante que le realicen esos análisis de sangre periódicamente mientras esté tomando **MISOFAGAN® 200**.

Uso de otros medicamentos y MISOFAGAN® 200

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar otro cualquier medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Esto es especialmente importante si está tomando los siguientes medicamentos, ya que pueden alterar el efecto de **MISOFAGAN® 200**.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar los efectos secundarios de **MISOFAGAN® 200**:

- Enoxacina, ciprofloxacinas (utilizados para tratar infecciones por bacterias)
- Amiodarona, propafenona (utilizados para el tratamiento de algunos tipos de cardiopatías)
- Fluvoxamina (utilizada para el tratamiento de la depresión y del trastorno obsesivo compulsivo)

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de **MISOFAGAN® 200**:

- Omeprazol (utilizado en el tratamiento de trastornos digestivos, enfermedad por reflujo esofágico)
- Rifampicina (un tipo de antibiótico).

Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento.

Toma de MISOFAGAN® 200 con bebidas

No beba jugo de pomelo mientras esté tomando **MISOFAGAN® 200**. El jugo de pomelo puede hacer que **MISOFAGAN® 200** no funcione.

Embarazo y lactancia

No tome este medicamento si está embarazada, está pensando en quedar embarazada o cree que puede estarlo. No se conoce el riesgo para el feto.

Si está amamantando, hable con su médico antes de tomar **MISOFAGAN® 200**. No se sabe si **MISOFAGAN®** se excreta en la leche materna. Si está amamantando y necesita tomar **MISOFAGAN® 200** su médico le explicará los riesgos y beneficios de tomar este medicamento durante la lactancia.

Niños y adolescentes

No administre **MISOFAGAN® 200** a niños y adolescentes menores de 18 años.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje máquinas si se siente mareado o cansado después de tomar **MISOFAGAN® 200**.

MISOFAGAN® 200 contiene lactosa

Este medicamento contiene un azúcar llamado lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. ¿Cómo tomar MISOFAGAN® 200?

El tratamiento con **MISOFAGAN® 200** debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de FPI.



MISOFAGAN® 200
PIRFENIDONA 200 mg Comprimidos recubiertos



Siga exactamente las instrucciones de administración de **MISOFAGAN® 200** que reciba de su médico y consúltelo si tiene dudas.

Normalmente se le administrará este medicamento aumentando gradualmente la dosis de la siguiente forma:

Días 1 a 7: un comprimido, cuatro veces al día (total 800 mg/día)

Días 8 a 14: dos comprimidos, cuatro veces al día (total 1600 mg/día)

A partir del día 15: cuatro comprimidos, tres veces al día (total 2400 mg/día)

Trague los comprimidos, enteros con agua, durante o después de una comida para reducir el riesgo de efectos secundarios como náuseas y mareos. Si los síntomas persisten, acuda a su médico.

Reducción de la dosis por efectos secundarios

Es posible que su médico decida reducir la dosis si presenta efectos secundarios como problemas digestivos que no desaparecen (como náuseas, vómitos, diarrea, indigestión, acidez y/o dolor de estómago), reacciones cutáneas a la luz solar o a lámparas de rayos UVA, o cambios significativos en las enzimas hepáticas.

Si toma más MISOFAGAN® 200 del que debe

Acuda a su médico u hospital más cercano inmediatamente si toma más comprimidos de los que debe, y lleve consigo su medicación.

Si olvida tomar MISOFAGAN® 200

Si se olvida de tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde, pero dejando siempre un intervalo de 3 horas entre dosis. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con MISOFAGAN® 200

No deje de tomar **MISOFAGAN® 200** salvo por indicación de su médico. Si por cualquier motivo deja de tomar **MISOFAGAN® 200** durante más de 14 días consecutivos, el médico reanudará su tratamiento de la siguiente manera:

1 comprimido 4 veces al día y lo aumentará gradualmente hasta 4 comprimidos 3 veces al día. Recuerde consultar a su médico el plan de reinicio de tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de MISOFAGAN® 200?

Al igual que todos los medicamentos, **MISOFAGAN® 200** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Deje de tomar **MISOFAGAN® 200** e informe a su médico inmediatamente:

- Si presenta una reacción alérgica grave (hipersensibilidad) como hinchazón de la cara, los labios o la lengua, dificultad para respirar o silbidos al respirar. Estos son signos de angioedema, una reacción alérgica grave. Se trata de un efecto adverso poco frecuente.
- Si experimenta una reacción cutánea intensa a la luz solar o a una lámpara de rayos UVA, como formación de ampollas o descamación marcada de la piel. Las reacciones graves de fotosensibilidad son poco frecuentes. Evite el sol (y las lámparas de rayos UVA) mientras esté tomando **MISOFAGAN® 200**, aplíquese diariamente un protector solar y cúbrase los brazos, las piernas y la cabeza para reducir la exposición a la luz solar y limitar esta reacción.
- Si tiene los ojos o la piel de color amarillo, la orina oscura, dolor en la parte superior derecha del abdomen, sangrado o moretones que suceden más fácilmente de lo normal, cansancio y picazón de la piel. Estos pueden indicar una alteración de la función hepática. Su médico le realizará un análisis de sangre para determinar si su bilirrubina y enzimas hepáticas se encuentran aumentadas. Se trata de efectos adversos raros.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. IF-2019-78012899-APN-DGA#ANMAT

ALBERTO P. BARRIOS
APODERADO

Página 160 de 193

Farm. Jorgelina Ferrin
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



MISOFAGAN® 200
PIRFENIDONA 200 mg Comprimidos recubiertos



- Si manifiesta signos de infección como dolor de garganta, fiebre, úlceras bucales o síntomas gripales, es posible que tenga que realizarse un análisis de sangre para determinar si están relacionados con una disminución de los leucocitos (agranulocitosis)

Otros posibles efectos adversos son:

Informe a su médico lo antes posible si advierte cualquier efecto adverso.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Reacciones cutáneas tras la exposición al sol o el uso de lámparas de rayos UVA
- Náuseas
- Vómitos
- Cansancio
- Diarrea
- Indigestión o pesadez estomacal
- Pérdida del apetito
- Dolor de cabeza

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Infecciones de la garganta, sinusitis
- Infecciones urinarias
- Pérdida de peso
- Dificultad para dormir
- Mareos
- Somnolencia
- Alteración del gusto
- Sofocos
- Dificultad respiratoria
- Tos
- Problemas digestivos, como reflujo ácido, dolor y molestias abdominales, ardor estomacal, constipación y flatulencias
- Elevación de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre
- Problemas cutáneos como picazón, irritación o enrojecimiento, sequedad, erupción
- Dolor muscular, dolor de las articulaciones
- Debilidad o falta de energía
- Dolor torácico
- Quemaduras solares

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Angioedema

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- Disminución de los leucocitos en los análisis de sangre (agranulocitosis).

Frecuencia desconocida

- Daño hepático inducido por fármacos.

Si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si desarrolla cualquier efecto adverso no mencionado en esta guía, informe a su médico.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2019-78012899-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



MISOFAGAN® 200
PIRFENIDONA 200 mg Comprimidos recubiertos



5. Sobredosificación de MISOFAGAN® 200

Si se sospecha una sobredosis, debe proporcionarse asistencia médica de apoyo, con vigilancia de las constantes vitales y una estrecha observación de la situación clínica del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital Fernández: (011) 4808-2600/2655

6. Conservación de MISOFAGAN® 200

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

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

7. Información adicional de MISOFAGAN® 200

Composición de MISOFAGAN® 200

Los comprimidos de **MISOFAGAN® 200** contienen 200 mg de Pirfenidona como principio activo. Los excipientes de los comprimidos son: Lactosa, Povidona, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio y Opadry II white.

Presentación de MISOFAGAN® 200

MISOFAGAN® 200/Pirfenidona 200 mg, comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 100, 200, 360 y 500 comprimidos recubiertos, siendo esta última presentación para uso hospitalario exclusivamente.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvq@tuteur.com.ar o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Estamos para ayudarlo en su tratamiento

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

O ingresando a nuestra página web: www.tuteurpuentes.com

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.806

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2019-78012899-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



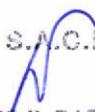
MISOFAGAN® 200
PIRFENIDONA 200 mg Comprimidos recubiertos



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

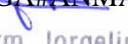
Elaborado en: Santa Rosa 3676, Victoria, Partido de San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2019-78012899-APN-DGA#ANMAT

Página 163 de 193


Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-77653836 INF PAC COMP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.10 16:39:59 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.10 16:39:13 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

MISOFAGAN® 267
PIRFENIDONA 267 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Lea esta guía de **MISOFAGAN® 267** detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es MISOFAGAN® 267 y para qué se utiliza?

MISOFAGAN® 267 contiene el principio activo Pirfenidona y se utiliza para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) leve a moderada en adultos.

La FPI es una enfermedad en la que los tejidos de los pulmones se inflaman, formándose cicatrices a lo largo del tiempo. En estas circunstancias, los pulmones no funcionan correctamente provocando dificultad para respirar. **MISOFAGAN® 267** ayuda a reducir las cicatrices y la inflamación de los pulmones.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar MISOFAGAN® 267?

No tome MISOFAGAN® 267:

- Si es alérgico a Pirfenidona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver *ítem 7*).
- Si ha tenido previamente angioedema con Pirfenidona, incluyendo síntomas como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que puede estar asociado con dificultad para respirar o sibilancias (sonido silbante que se produce al respirar).
- Si está tomando un medicamento llamado fluvoxamina (utilizado para tratar la depresión y el trastorno obsesivo compulsivo).
- Si tiene una enfermedad hepática grave o terminal.
- Si tiene una enfermedad renal grave o terminal que necesite diálisis.

Si algo de lo anterior se cumple en su caso, no tome **MISOFAGAN® 267**. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **MISOFAGAN® 267**:

- Puede presentar una mayor sensibilidad a la luz solar (reacción de fotosensibilidad) cuando tome **MISOFAGAN® 267**. Evite el sol (también las lámparas de rayos UVA [ultravioletas]) mientras esté tomando **MISOFAGAN® 267**. Utilice diariamente protector solar (factor de protección igual o mayor a 50) y cúbrase los brazos, las piernas y la cabeza para reducir la exposición a la luz solar (ver *ítem 4*).
- No debe tomar otros medicamentos, como antibióticos del grupo de las tetraciclinas (p. ej., doxiciclina) que pueden aumentar su sensibilidad a la luz solar.
- Debe informar a su médico si sufre problemas renales.

- Debe informar a su médico si sufre problemas hepáticos.
- Debe abstenerse de fumar antes y durante el tratamiento con **MISOFAGAN® 267**. El tabaco puede reducir el efecto de **MISOFAGAN® 267**.
- **MISOFAGAN® 267** puede causar mareos y cansancio. Tenga cuidado si tiene que realizar actividades que le exijan atención y coordinación como operar máquinas y/o conducir automóviles o bicicletas.
- **MISOFAGAN® 267** puede causar pérdida de peso. Su médico le vigilará el peso mientras esté tomando este medicamento.

Tendrá que hacerse análisis de sangre antes de empezar a tomar **MISOFAGAN® 267**, una vez al mes durante los primeros 6 meses, y posteriormente cada 3 meses mientras esté tomando este medicamento, para comprobar el correcto funcionamiento de su hígado. Es importante que le realicen esos análisis de sangre periódicamente mientras esté tomando **MISOFAGAN® 267**.

Uso de otros medicamentos y **MISOFAGAN® 267**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Esto es especialmente importante si está tomando los siguientes medicamentos, ya que pueden alterar el efecto de **MISOFAGAN® 267**.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar los efectos secundarios de **MISOFAGAN® 267**:

- Enoxacina, ciprofloxacinas (utilizados para tratar infecciones por bacterias)
- Amiodarona, propafenona (utilizados para el tratamiento de algunos tipos de cardiopatías)
- Fluvoxamina (utilizada para el tratamiento de la depresión y del trastorno obsesivo compulsivo)

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de **MISOFAGAN® 267**:

- Omeprazol (utilizado en el tratamiento de trastornos digestivos, enfermedad por reflujo esofágico)
- Rifampicina (un tipo de antibiótico).

Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento.

Toma de **MISOFAGAN® 267** con bebidas

No beba jugo de pomelo mientras esté tomando **MISOFAGAN® 267**. El jugo de pomelo puede hacer que **MISOFAGAN® 267** no funcione.

Embarazo y lactancia

No tome este medicamento si está embarazada, está pensando en quedar embarazada o cree que puede estarlo. No se conoce el riesgo para el feto.

Si está amamantando, hable con su médico antes de tomar **MISOFAGAN® 267**. No se sabe si **MISOFAGAN® 267** se excreta en la leche materna. Si está amamantando y necesita tomar **MISOFAGAN® 267** su médico le explicará los riesgos y beneficios de tomar este medicamento durante la lactancia.

Niños y adolescentes

No administre **MISOFAGAN® 267** a niños y adolescentes menores de 18 años.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje máquinas si se siente mareado o cansado después de tomar **MISOFAGAN® 267**.

MISOFAGAN® 267 contiene lactosa

Este medicamento contiene un azúcar llamado lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. ¿Cómo tomar **MISOFAGAN® 267**?

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

Siga exactamente las instrucciones de administración de **MISOFAGAN® 267** que reciba de su médico y consulte si tiene dudas.

Se le administrará este medicamento aumentando gradualmente la dosis de la siguiente forma:

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

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

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

Trague las cápsulas enteras con agua, durante o después de una comida para reducir el riesgo de efectos secundarios como náuseas y mareos. Si los síntomas persisten, acuda a su médico.

Reducción de la dosis por efectos secundarios

Es posible que su médico decida reducir la dosis si presenta efectos secundarios como problemas digestivos que no desaparecen (como náuseas, vómitos, diarrea, indigestión, acidez y/o dolor de estómago), reacciones cutáneas a la luz solar o a lámparas de rayos UVA, o cambios significativos en las enzimas hepáticas.

Si toma más MISOFAGAN® 267 del que debe

Acuda a su médico u hospital más cercano inmediatamente si toma más cápsulas de las que debe, y lleve consigo su medicación.

Si olvida tomar MISOFAGAN® 267

Si se olvida de tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde, pero dejando siempre un intervalo de 3 horas entre dosis. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con MISOFAGAN® 267

No deje de tomar **MISOFAGAN® 267** salvo por indicación de su médico. Si por cualquier motivo deja de tomar **MISOFAGAN® 267** durante más de 14 días consecutivos, el médico reanudará su tratamiento de la siguiente manera: 1 cápsula dura 3 veces al día y lo aumentará gradualmente hasta 3 cápsulas duras 3 veces al día. Recuerde consultar a su médico el plan de reinicio de tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de MISOFAGAN® 267?

Al igual que todos los medicamentos, **MISOFAGAN® 267** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Deje de tomar **MISOFAGAN® 267** e informe a su médico inmediatamente:

- Si presenta una reacción alérgica grave (hipersensibilidad) como hinchazón de la cara, los labios o la lengua, dificultad para respirar o silbidos al respirar. Estos son signos de angioedema, una reacción alérgica grave. Se trata de un efecto adverso poco frecuente.
- Si experimenta una reacción cutánea intensa a la luz solar o a una lámpara de rayos UVA, como formación de ampollas o descamación marcada de la piel. Las reacciones graves de fotosensibilidad son poco frecuentes. Evite el sol (y las lámparas de rayos UVA) mientras esté tomando **MISOFAGAN® 267**, aplíquese diariamente un protector solar y cúbrase los brazos, las piernas y la cabeza para reducir la exposición a la luz solar y limitar esta reacción.
- Si tiene los ojos o la piel de color amarillo, la orina oscura, dolor en la parte superior derecha del abdomen, sangrado o moretones que suceden más fácilmente de lo normal, cansancio y picazón de la piel. Estos pueden indicar una alteración de la función hepática. Su médico le realizará un análisis de sangre para determinar si su bilirrubina y enzimas hepáticas se encuentran aumentadas. Se trata de efectos adversos raros.



MISOFAGAN® 267
PIRFENIDONA 267 mg
Cápsulas duras



- Si manifiesta signos de infección como dolor de garganta, fiebre, úlceras bucales o síntomas gripales, es posible que tenga que realizarse un análisis de sangre para determinar si están relacionados con una disminución de los leucocitos (agranulocitosis)

Otros posibles efectos adversos son:

Informe a su médico lo antes posible si advierte cualquier efecto adverso.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Reacciones cutáneas tras la exposición al sol o el uso de lámparas de rayos UVA
- Náuseas
- Vómitos
- Cansancio
- Diarrea
- Indigestión o pesadez estomacal
- Pérdida del apetito
- Dolor de cabeza

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Infecciones de la garganta, sinusitis
- Infecciones urinarias
- Pérdida de peso
- Dificultad para dormir
- Mareos
- Somnolencia
- Alteración del gusto
- Sofocos
- Falta de aire
- Tos
- Problemas digestivos, como reflujo ácido, dolor y molestias abdominales, ardor estomacal, constipación y flatulencias
- Elevación de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre
- Problemas cutáneos como picazón, irritación o enrojecimiento, sequedad, erupción
- Dolor muscular, dolor de las articulaciones
- Debilidad o falta de energía
- Dolor torácico
- Quemaduras solares

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Angioedema

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes)

- Disminución de los leucocitos en los análisis de sangre (agranulocitosis).

Frecuencia desconocida

- Daño hepático inducido por fármacos.

Si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si desarrolla cualquier efecto adverso no mencionado en esta guía, informe a su médico.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2019-78012899-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



MISOFAGAN® 267
PIRFENIDONA 267 mg
Cápsulas duras



5. Sobredosificación de MISOFAGAN® 267

Si se sospecha una sobredosis, debe proporcionarse asistencia médica de apoyo, con vigilancia de las constantes vitales y una estrecha observación de la situación clínica del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital Fernández: (011) 4808-2600/2655

6. Conservación de MISOFAGAN® 267

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

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

7. Información adicional de MISOFAGAN® 267

Composición

Las cápsulas contienen 267 mg de Pirfenidona como principio activo. Los excipientes son: Croscarmelosa sódica, Lactosa monohidrato, Povidona, Estearato de magnesio, Dióxido de titanio, FDC Yellow 6, FDC Red 40, Gelatina incolora.

Presentación

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

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvq@tuteur.com.ar o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Estamos para ayudarlo en su tratamiento

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

O ingresando a nuestra página web: www.tuteurpuentes.com

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.806

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

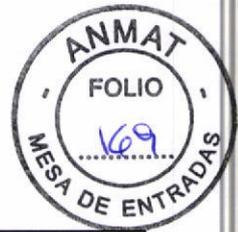
ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2019-78012899-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrer
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



MISOFAGAN® 267
PIRFENIDONA 267 mg
Cápsulas duras



Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

IF-2019-78012899-APN-DGA#ANMAT
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-77653836 INF PAC CAP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.10 16:39:43 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.10 16:38:58 -03:00