



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-18297149-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-18297149-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 S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MISOFAGAN 200 – MISOFAGAN 267 / PIRFENIDONA, Forma farmacéutica y concentración: MISOFAGAN 200, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PIRFENIDONA 200 mg; MISOFAGAN 267, CAPSULAS 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 S.A.C.I.F.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MISOFAGAN 200 – MISOFAGAN 267 / PIRFENIDONA, Forma farmacéutica y concentración: MISOFAGAN 200, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PIRFENIDONA 200 mg; MISOFAGAN 267, CAPSULAS DURAS, PIRFENIDONA 267 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo primario MISOFAGAN 200: IF-2019-50022326-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario MISOFAGAN 200: IF-2019-50022035-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario MISOFAGAN 200 U.H.E.: IF-2019-50021826-APN-DERM#ANMAT - Rótulo primario MISOFAGAN 267: IF-2019-50021514-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario MISOFAGAN 267: IF-2019-50015962-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario MISOFAGAN 267 U.H.E.: IF-2019-50015691-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: MISOFAGAN 200: IF-2019-50015343-APN-DERM#ANMAT – MISOFAGAN 267: IF-2019-50015016-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en los documentos: MISOFAGAN 200: IF-2019-50014712-APN-DERM#ANMAT – MISOFAGAN 267: IF-2019-50014311-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 artículo precedente, 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.

EX-2019-18297149-APN-DGA#ANMAT



MISOFAGAN® 200
PIRFENIDONA 200 mg Comprimidos recubiertos


ORIGINAL


PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO – BLÍSTER MISOFAGAN® 200

MISOFAGAN® 200
TUTEUR
PIRFENIDONA 200 mg

Lote:
Vto:

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


ALBERTO BARROS
APODERADO


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

IF-2019-18760779-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-18297149- TUTEUR - Rotulo primario MISOFAGAN 200 - Certificado N57806

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.28 16:15:27 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.28 16:15:28 -03'00'



MISOFAGAN® 200
PIRFENIDONA 200 mg Comprimidos recubiertos

ORIGINAL

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.

Acondicionamiento secundario en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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

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

ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
IF-2019-18760779-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-18297149- TUTEUR - Rotulo secundario MISOFAGAN 200 - Certificado N57806.

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.28 16:14:54 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.28 16:14:55 -0300'



MISOFAGAN® 200
PIRFENIDONA 200 mg Comprimidos recubiertos

ORIGINAL

**PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE SECUNDARIO MISOFAGAN® 200
USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO**

**MISOFAGAN® 200
PIRFENIDONA 200 mg
Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Envase conteniendo 500 comprimidos recubiertos (uso hospitalario exclusivo)

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.

Acondicionamiento secundario en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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


ALBERTO BARROS
APODERADO


Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica

IF-2019-18760779-APN/DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-18297149- TUTEUR - Rotulo secundario MISOFAGAN 200 UHE - Certificado
N57806

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.28 16:14:28 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.28 16:14:29 -03'00'



MISOFAGAN® 267
PIRFENIDONA 267 mg Cápsulas duras

ORIGINAL

PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO – BLÍSTER MISOFAGAN® 267

MISOFAGAN® 267
TUTEUR
PIRFENIDONA 267 mg

Lote:
Vto:

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

ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica

IF-2019-18760779-APN-DCIA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-18297149- TUTEUR - Rotulo primario MISOFAGAN 267 - Certificado N57806.

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.28 16:13:52 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.28 16:13:53 -03'00'



MISOFAGAN® 267
PIRFENIDONA 267 mg
Cápsulas duras

ORIGINAL

PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE SECUNDARIO MISOFAGAN® 267

MISOFAGAN®
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.

Acondicionamiento secundario en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 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 BARROS
APODERADO

IF-2019-18760779-APN-DGA#ANMAT
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-18297149- TUTEUR - Rotulo secundario MISOFAGAN 267 - Certificado N57806

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.28 16:03:21 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.28 16:03:23 -03'00'

**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.

Acondicionamiento secundario en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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

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

IF-2019-18760779-APN-DGA#ANMAT
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-18297149- TUTEUR - Rotulo secundario MISOFAGAN 267 UHE - Certificado
N57806

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.28 16:02:51 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.28 16:02:52 -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).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica de Pirfenidona ha sido estudiada en cuatro estudios Fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en pacientes con FPI; de estos, tres fueron multinacionales, y uno se realizó en Japón.

Dos estudios multinacionales compararon el tratamiento con 2403 mg/día de Pirfenidona frente a placebo. Estos fueron casi idénticos en su diseño, con algunas excepciones como un grupo de dosis intermedia (1197 mg/día) en uno de los estudios. En los dos se administró el tratamiento tres veces al día durante un mínimo de 72 semanas. El criterio de valoración principal fue la variación en el porcentaje de la capacidad vital forzada (%CVF) esperada entre el momento basal y la semana 72.

En el estudio con un grupo de dosis intermedia (1197 mg/día), la caída del %CVF esperada fue significativamente menor entre el momento basal y la semana 72 de tratamiento en los pacientes que recibieron Pirfenidona (N=174) que en los que recibieron placebo (N=174; p=0,001; ANCOVA por rangos). En los pacientes que recibieron Pirfenidona, la diferencia también fue significativa entre el momento basal y las semanas 24 (p=0,014), 36 (p<0,001), 48 (p 0,001) y 60 (p<0,001). En la semana 72, el %CVF esperada \geq 10% (umbral indicativo del riesgo de mortalidad en la FPI) disminuyó con respecto al momento basal en el 20% de los pacientes que recibieron Pirfenidona y en el 35% de los que recibieron placebo (**Tabla 1**).

Tabla 1: Evaluación por categorías de la variación en el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 72 de tratamiento en el estudio con un grupo de dosis intermedia (1197 mg/día).

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

ALBERTO BARROS
APODERADO

Página 66 de 176

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

	Pirfenidona 2403 mg/día (N=174)	Placebo (N=174)
Disminución ≥10%, muerte o trasplante pulmonar	35 (20%)	60 (34%)
Disminución <10%	97 (56%)	90 (52%)
Ninguna disminución (variación en la CVF >0%)	42 (24%)	24 (14%)

Aunque no se observó diferencia entre el grupo de Pirfenidona y el de placebo en cuanto a la variación en el resultado obtenido en la prueba de la distancia caminada en seis minutos (DC6M) entre el momento basal y la semana 72 según el análisis ANCOVA por rangos, en un análisis *ad hoc* la distancia DC6M se redujo ≥50 metros en el 37% de los pacientes que recibieron Pirfenidona, frente al 47% de los que recibieron placebo.

En el segundo estudio multinacional, el tratamiento con Pirfenidona (N=171) no redujo significativamente la declinación del %CVF esperada entre el momento basal y la semana 72 respecto al placebo (N=173; p=0,501). Ahora bien, el tratamiento con Pirfenidona sí redujo menos el %CVF esperada entre el momento basal y las semanas 24 (p<0,001), 36 (p<0,011) y 48 (p=0,005). En el 23% de los pacientes que recibieron Pirfenidona y el 27% de los que recibieron placebo, la CVF se redujo ≥10% en la semana 72 (Tabla 2).

Tabla 2: Evaluación por categorías de la variación en el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 72 de tratamiento en el segundo estudio multinacional

	Pirfenidona 2403 mg/día (N=171)	Placebo (N=173)
Disminución ≥10%, muerte o trasplante pulmonar	39 (23%)	46 (27%)
Disminución <10%	88 (52%)	89 (51%)
Ninguna disminución (variación en la CVF >0%)	44 (26%)	38 (22%)

En este estudio, la distancia DC6M se redujo significativamente menos con Pirfenidona que con placebo entre el momento basal y la semana 72 (p<0,001, ANCOVA por rangos). Además, en un análisis *ad hoc*, la distancia DC6M se redujo ≥50 metros en el 33% de los pacientes que recibieron Pirfenidona y en el 47% de los que recibieron placebo.

En un análisis combinado de la supervivencia en estos dos estudios multinacionales, la tasa de mortalidad en el grupo que recibió 2403 mg/día de Pirfenidona fue del 7,8% en comparación con el 9,8% en el grupo que recibió placebo (RRI 0,77; IC 95%: 0,47-1,28).

En el tercer estudio multinacional se comparó el tratamiento con 2403 mg/día de Pirfenidona frente a placebo. El tratamiento se administró tres veces al día durante 52 semanas. La variable principal fue la variación entre la situación basal y la semana 52 en el %CVF esperada. En un total de 555 pacientes, la mediana del porcentaje basal de la CVF y la DL_{CO} esperadas fue del 68% (intervalo: 48-91%) y el 42% (intervalo: 27-170%), respectivamente. El 2% de los pacientes presentó un %CVF esperada por debajo del 50%, mientras que el 21% de los pacientes presentó un porcentaje de la DL_{CO} esperada por debajo del 35% en condiciones basales.

En este estudio, el %CVF esperada se redujo menos entre la situación basal y la semana 52 de tratamiento en los pacientes que recibieron Pirfenidona (N=278) comparado con los que recibieron placebo (N=277; p<0,000001, ANCOVA por rangos). El tratamiento con Pirfenidona también redujo significativamente el %CVF esperada entre el momento basal y las semanas 13 (p<0,000001), 26 (p<0,000001) y 39 (p=0,000002). En la semana 52 se observó una reducción con respecto a la situación basal del %CVF esperada ≥10% o la muerte en el 17% de los pacientes que recibieron Pirfenidona, frente a un 32% de los que recibieron placebo (Tabla 3).

Tabla 3: Evaluación por categorías de la variación en el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 52 de tratamiento en el estudio

	Pirfenidona 2403 mg/día (N=278)	Placebo (N=277)
Disminución ≥10%, muerte	45 (17%)	88 (32%)
Disminución <10%	169 (61%)	162 (58%)

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

Ninguna disminución (variación en la CVF >0%)	63 (23%)	27 (10%)
---	----------	----------

La distancia DC6M se redujo significativamente menos en los pacientes con Pirfenidona que en los con placebo entre el momento basal y la semana 52 ($p=0,036$, ANCOVA por rangos); la distancia DC6M se redujo ≥ 50 metros en el 26% de los pacientes que recibieron Pirfenidona y en el 36% de los que recibieron placebo.

En un análisis combinado especificado previamente de los tres estudios multinacionales en el mes 12, la mortalidad por cualquier causa fue significativamente menor en el grupo que recibió 2403 mg/día de Pirfenidona (3,5%, 22 de 623 pacientes) que en el grupo con el placebo (6,7%, 42 de 624 pacientes), lo que supuso una reducción del 48% en el riesgo de mortalidad por cualquier causa durante los 12 primeros meses (RRI 0,52; IC 95%: 0,31-0,87, $p=0,0107$, prueba del logaritmo del rango).

En el estudio realizado en pacientes japoneses se comparó el tratamiento con 1800 mg/día de Pirfenidona (comparable a 2403 mg/día en las poblaciones de Estados Unidos y Europa de los dos primeros estudios multinacionales sobre una base normalizada en peso) y placebo (N=110, N=109, respectivamente). El tratamiento con Pirfenidona redujo significativamente menos la pérdida media de capacidad vital (CV) en la semana 52 (criterio de valoración principal) que el placebo ($-0,09 \pm 0,02$ litros frente a $-0,16 \pm 0,02$ litros respectivamente, $p=0,042$).

FARMACOCINÉTICA

Absorción

La administración de las cápsulas de Pirfenidona con alimentos reduce considerablemente la C_{max} (en un 50%) y tiene un efecto menor en el AUC que cuando se administra en ayunas. Tras la administración oral de una dosis única de 801 mg 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. Se demostró bioequivalencia en estado de ayunas, comparando el comprimido de 801 mg con tres cápsulas de 267 mg. En condiciones posprandiales, el comprimido de 801 mg cumplió los criterios de bioequivalencia basados en las mediciones del AUC en comparación con las cápsulas, mientras que los IC 90% para la C_{max} (108,26-125,60%) excedieron ligeramente el límite superior estándar de bioequivalencia (IC 90%: 80,00-125,00%). El efecto de los alimentos en el AUC oral de Pirfenidona fue coherente entre las formulaciones de comprimidos y cápsulas. En comparación con el estado de ayuno, la administración con alimentos de cualquiera de las formulaciones redujo la C_{max} de Pirfenidona, siendo esta reducción ligeramente inferior con el comprimido de Pirfenidona (en un 40%) que con las cápsulas de Pirfenidona (en un 50%). La incidencia de eventos adversos (náuseas y mareos) fue menor en los sujetos en condiciones posprandiales que en el grupo en ayunas. Por consiguiente, se recomienda la administración de Pirfenidona con alimentos para reducir la incidencia de náuseas y mareos.

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

Distribución

Pirfenidona se une a proteínas plasmáticas humanas, principalmente a la albúmina sérica. El porcentaje medio total de unión varió entre 50-58% en las concentraciones observadas en estudios clínicos (entre 1 y 100 $\mu\text{g/ml}$). El volumen de distribución medio aparente por vía oral en estado de equilibrio es de aproximadamente 70 litros, lo que indica que la distribución de Pirfenidona en los tejidos es modesta.

Biotransformación

Aproximadamente el 70-80% de Pirfenidona es metabolizada mediante CYP1A2 y en menor proporción por otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1. 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. Esto podría ser clínicamente relevante en pacientes con insuficiencia renal moderada, en los que la exposición a 5-carboxi-pirfenidona está aumentada.

Eliminación

El *clearance* de Pirfenidona por vía oral parece ser modestamente saturable. En un estudio de dosis múltiples y determinación de dosis, realizado en adultos sanos de más edad, se administraron dosis de entre 267 mg y 1335 mg tres veces al día y el *clearance* medio disminuyó en casi el 25% por encima de una dosis de 801 mg tres veces al día. Tras la administración de una dosis única de Pirfenidona en adultos sanos

de más edad, la semivida de eliminación aparente terminal fue de aproximadamente 2,4 horas. Aproximadamente el 80% de la dosis de Pirfenidona administrada por vía oral se elimina en la orina en las 24 horas siguientes a su administración. La mayor parte de Pirfenidona se excreta en forma del metabolito 5-carboxipirfenidona (más del 95% del cual se recupera), 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 sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y con función hepática normal. Los resultados indicaron un aumento medio del 60% en la exposición a Pirfenidona después de administrar una dosis única de 801 mg de Pirfenidona (3 cápsulas duras de 267 mg) en pacientes 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

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de Pirfenidona en sujetos con insuficiencia renal de leve a grave, con respecto a los con función renal normal. El compuesto original se metaboliza predominantemente a 5-carboxipirfenidona. El AUC_{0-∞} media (DE) de 5-carboxipirfenidona fue significativamente mayor en los grupos con insuficiencia renal moderada (p=0,009) y grave (p<0,0001) que en el grupo con función renal normal; 100 (26,3) mgxh/l y 168 (67,4) mgxh/l comparado con 28,7 (4,99) mg•h/l respectivamente.

Grupo Insuficiencia Renal	Estadística	AUC _{0-∞} (mg•h/l)	
		Pirfenidona	5-Carboxipirfenidona
Normal n=6	Media (DE)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Mediana(25°-75°)	42,0 (33,1-55,6)	30,8 (24,1-32,1)
Leve n=6	Media (DE)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Mediana (25°-75°)	51,6 (43,7-80,3)	43,0 (38,8-56,8)
Moderada n=6	Media (DE)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Mediana (25°-75°)	66,7 (47,7-76,7)	96,3 (75,2-123)
Grave n=6	Media (DE)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Mediana (25°-75°)	49,4 (40,7-55,8)	150 (123-248)

AUC_{0-∞} = área bajo la curva concentración-tiempo de cero a infinito

^a valor de p versus Normal = 1,00 (comparaciones por pares con Bonferroni)

^b valor de p versus Normal = 0,009 (comparaciones por pares con Bonferroni)

^c valor de p versus Normal < 0,0001 (comparaciones por pares con Bonferroni)

La exposición a 5-carboxipirfenidona aumenta 3,5 veces o más en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se puede descartar que en pacientes con insuficiencia renal moderada el metabolito tenga actividad farmacodinámica clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve que estén recibiendo Pirfenidona. Pirfenidona debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. Pirfenidona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl <30 ml/min) o enfermedad renal terminal que requiere 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 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

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 programa es

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 que dejen de tomar **MISOFAGAN® 200** durante 14 días consecutivos o más tiempo 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 consecutivos, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.

Ajuste de la dosis y otras consideraciones para un uso seguro

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 utilizar diariamente 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 (ver **ADVERTENCIAS**).

Poblaciones especiales

Pacientes de avanzada edad

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años o mayores (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). No obstante, las concentraciones plasmáticas de Pírfenidona pueden estar elevadas en algunos pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, por lo que se recomienda precaución cuando se administre el tratamiento con **MISOFAGAN® 200** en esta población.

MISOFAGAN® 200 no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. **MISOFAGAN® 200** debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30-50 ml/min). No se recomienda el tratamiento con **MISOFAGAN® 200** en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl <30 ml/min) o enfermedad renal terminal que necesite diálisis (ver **CONTRAINDICACIONES** y **FARMACOCINÉTICA**).

Población pediátrica

MISOFAGAN® 200 no debe usarse en la población pediátrica para la indicación de FPI debido a que 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. (ver **REACCIONES ADVERSAS** y **FARMACOCINÉTICA**).

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

ALBERTO BARROS
APODERADO

Página 70 de 176

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

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

ADVERTENCIAS

Función hepática

Se han descrito elevaciones de las ALT y AST >3 veces por encima del límite superior normal (LSN) en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con Pirfenidona. Rara vez esto se asoció con elevaciones concomitantes de la bilirrubina sérica total. Se deben realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con Pirfenidona, a intervalos mensuales durante los primeros 6 meses y posteriormente cada 3 meses. Si se produce una marcada elevación de las aminotransferasas hepáticas, se debe ajustar la dosis de Pirfenidona o suspender el tratamiento siguiendo las indicaciones anteriores. En pacientes con elevaciones confirmadas de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, puede que haya que realizar los siguientes ajustes de la dosis.

Recomendaciones en pacientes con elevación de ALT/AST

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas >3 y ≤5 veces el LSN después de iniciar el tratamiento con Pirfenidona se debe suspender cualquier medicamento que pueda interferir con el del estudio, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está médicamente indicado, se debe reducir o interrumpir la dosis de Pirfenidona. Cuando las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo gradualmente la dosis de Pirfenidona hasta alcanzar la dosis diaria recomendada si es que el paciente la tolera.

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas ≤5 veces el LSN, acompañadas de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento con Pirfenidona y no volver a reanudarlo.

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas >5 veces el LSN, se debe suspender el tratamiento con Pirfenidona y no volver a reanudarlo.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la exposición a Pirfenidona aumentó un 60%. 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

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 los pacientes que usen diariamente protector solar 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**)

Angioedema

Se han recibido notificaciones de angioedemas (algunas graves), como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que pueden estar asociadas con dificultad para respirar o respiración sibilante, relacionadas con el uso de Pirfenidona tras la comercialización. Por lo tanto, los pacientes que desarrollen signos o síntomas de angioedema tras la administración de **MISOFAGAN® 200** 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.

Mareos

Se han descrito mareos en pacientes tratados con Pirfenidona. Por consiguiente, 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. Por consiguiente, 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 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, 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.

Pirfenidona está contraindicado en pacientes que estén tomando también 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 (por ejemplo, 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 estrechamente monitoreados por si aparecieran reacciones relacionadas con el tratamiento con Pirfenidona. Suspenda el tratamiento con Pirfenidona si fuere necesario.

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) y 2D6 (por ejemplo, fluoxetina, paroxetina).

Tabaco e inductores de CYP1A2

Un estudio de interacción en Fase I 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.

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

ALBERTO BARROS
APODERADO

Página 72 de 176

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

El tabaco puede inducir la producción de enzimas hepáticas y, con ello, aumentar el *clearance* del medicamento y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Pirfenidona se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP1A2, como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el tabaco y la posible inducción de CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar inductores potentes del CYP1A2 y que no fumen antes ni durante el tratamiento con Pirfenidona. El uso concomitante de inductores moderados de CYP1A2 (como omeprazol) puede, en teoría, reducir las concentraciones plasmáticas de Pirfenidona.

La administración simultánea de otros medicamentos que actúan como inductores potentes tanto de CYP1A2 como de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de Pirfenidona (como 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 animales, Pirfenidona y/o sus metabolitos atraviesan la placenta y pueden acumularse en el líquido amniótico.

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**).

Precauciones básicas

Se debe informar a los pacientes las posibles reacciones adversas relacionadas con el uso de Pirfenidona, remarcando los siguientes puntos:

1. Al salir a la intemperie, tomar medidas de protección ante la exposición de la luz: utilizar ropa de manga larga, sombrero, sombrilla, protectores solares con alto factor de protección (FPS50+, PA+++), evitar la exposición a rayos ultravioleta.
2. En caso de presentar lesiones cutáneas como exantema, prurito, contactar inmediatamente al médico tratante.
3. Si presentan somnolencia, vértigo y mareos, evitar operar máquinas y/o conducir automóviles por el peligro que conlleva.
4. Debido a que puede haber afección de la función hepática, que se manifiesta con ictericia y aumento de AST y ALT, durante el tratamiento con Pirfenidona se deben realizar análisis de sangre en forma periódica

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

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. 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. Estos hallazgos no se consideran relevantes para el ser humano.

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 la

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

Pirfenidona no mostró indicios de actividad mutagénica o genotóxica en la batería habitual de pruebas 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

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.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante la experiencia en los estudios clínicos que compararon Pirfenidona a una dosis de 2403 mg/día con placebo fueron, respectivamente, las siguientes: náuseas (32,4% frente a 12,2%), erupción cutánea (26,2% frente a 7,7%), diarrea (18,8% frente a 14,4%), cansancio (18,5% frente a 10,4%), dispepsia (16,1% frente a 5,0%), anorexia (11,4% frente a 3,5%), cefalea (10,1% frente a 7,7%) y reacción por fotosensibilidad (9,3% frente a 1,1%).

En la **Tabla 4** se recogen las reacciones adversas notificadas con una frecuencia igual o superior al 2% en 623 pacientes que recibieron Pirfenidona a la dosis recomendada de 2403 mg/día en los tres estudios multinacionales Fase III agrupados. Las reacciones adversas de la experiencia poscomercialización aparecen también listadas en la **Tabla 4**. 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 4: 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 hepato biliares	
Frecuentes	Elevación de ALT, elevación de AST, elevación de gamma glutamil transferasa
Raros	Elevación de la bilirrubina sérica total en combinación con elevaciones de la ALT y AST ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad
Frecuentes	Prurito, eritema, sequedad de piel, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Mialgia, artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Cansancio
Frecuentes	Astenia, dolor torácico no cardíaco
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	Quemaduras solares

¹ Identificado a través de farmacovigilancia poscomercialización

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 Nº: 57.806

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

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2019-18760779-APN-DGA#ANMAT
Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Página 75 de 176



MISOFAGAN® 200
PIRFENIDONA 200 mg Comprimidos recubiertos

ORIGINAL

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.

Acondicionamiento secundario en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2019-18760779-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgetina Ferrini
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-18297149- TUTEUR -Prospectos MISOFAGAN 200 - Certificado N57806

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.28 16:02:16 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.28 16:02:18 -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 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).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica de Pirfenidona ha sido estudiada en cuatro estudios Fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en pacientes con FPI; de estos, tres fueron multinacionales, y uno se realizó en Japón.

Dos estudios multinacionales compararon el tratamiento con 2403 mg/día de Pirfenidona frente a placebo. Estos fueron casi idénticos en su diseño, con algunas excepciones como un grupo de dosis intermedia (1197 mg/día) en uno de los estudios. En los dos se administró el tratamiento tres veces al día durante un mínimo de 72 semanas. El criterio de valoración principal fue la variación en el porcentaje de la capacidad vital forzada (%CVF) esperada entre el momento basal y la semana 72.

En el estudio con un grupo de dosis intermedia (1197 mg/día), la caída del %CVF esperada fue significativamente menor entre el momento basal y la semana 72 de tratamiento en los pacientes que recibieron Pirfenidona (N=174) que en los que recibieron placebo (N=174; p=0,001; ANCOVA por rangos). En los pacientes que recibieron Pirfenidona, la diferencia también fue significativa entre el momento basal y las semanas 24 (p=0,014), 36 (p<0,001), 48 (p 0,001) y 60 (p<0,001). En la semana 72, el %CVF esperada \geq 10% (umbral indicativo del riesgo de mortalidad en la FPI) disminuyó con respecto al momento basal en el 20% de los pacientes que recibieron Pirfenidona y en el 35% de los que recibieron placebo (**Tabla 1**).

IF-2019-18760779-APN-DGA#ANMAT

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

ALBERTO BARROS
APODERADO

Página 85 de 176

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

Tabla 1: Evaluación por categorías de la variación en el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 72 de tratamiento en el estudio con un grupo de dosis intermedia (1197 mg/día)

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

Aunque no se observó diferencia entre el grupo de Pirfenidona y el de placebo en cuanto a la variación en el resultado obtenido en la prueba de la distancia caminada en seis minutos (DC6M) entre el momento basal y la semana 72 según el análisis ANCOVA por rangos, en un análisis *ad hoc* la distancia DC6M se redujo ≥ 50 metros en el 37% de los pacientes que recibieron Pirfenidona, frente al 47% de los que recibieron placebo.

En el segundo estudio multinacional, el tratamiento con Pirfenidona (N=171) no redujo significativamente la declinación del %CVF esperada entre el momento basal y la semana 72 respecto al placebo (N=173; $p=0,501$). Ahora bien, el tratamiento con Pirfenidona sí redujo menos el %CVF esperada entre el momento basal y las semanas 24 ($p<0,001$), 36 ($p<0,011$) y 48 ($p=0,005$). En el 23% de los pacientes que recibieron Pirfenidona y el 27% de los que recibieron placebo, la CVF se redujo $\geq 10\%$ en la semana 72 (Tabla 2).

Tabla 2: Evaluación por categorías de la variación en el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 72 de tratamiento en el segundo estudio multinacional

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

En este estudio, la distancia DC6M se redujo significativamente menos con Pirfenidona que con placebo entre el momento basal y la semana 72 ($p<0,001$, ANCOVA por rangos). Además, en un análisis *ad hoc*, la distancia DC6M se redujo ≥ 50 metros en el 33% de los pacientes que recibieron Pirfenidona y en el 47% de los que recibieron placebo.

En un análisis combinado de la supervivencia en estos dos estudios multinacionales, la tasa de mortalidad en el grupo que recibió 2403 mg/día de Pirfenidona fue del 7,8% en comparación con el 9,8% en el grupo que recibió placebo (RRI 0,77; IC 95%: 0,47-1,28).

En el tercer estudio multinacional se comparó el tratamiento con 2403 mg/día de Pirfenidona frente a placebo. El tratamiento se administró tres veces al día durante 52 semanas. La variable principal fue la variación entre la situación basal y la semana 52 en el %CVF esperada. En un total de 555 pacientes, la mediana del porcentaje basal de la CVF y la DL_{CO} esperadas fue del 68% (intervalo: 48-91%) y el 42% (intervalo: 27-170%), respectivamente. El 2% de los pacientes presentó un %CVF esperada por debajo del 50%, mientras que el 21% de los pacientes presentó un porcentaje de la DL_{CO} esperada por debajo del 35% en condiciones basales.

En este estudio, el %CVF esperada se redujo menos entre la situación basal y la semana 52 de tratamiento en los pacientes que recibieron Pirfenidona (N=278) comparado con los que recibieron placebo (N=277; $p<0,000001$, ANCOVA por rangos). El tratamiento con Pirfenidona también redujo significativamente el %CVF esperada entre el momento basal y las semanas 13 ($p<0,000001$), 26 ($p<0,000001$) y 39 ($p=0,000002$). En la semana 52 se observó una reducción con respecto a la situación basal del %CVF esperada $\geq 10\%$ o la muerte en el 17% de los pacientes que recibieron Pirfenidona, frente a un 32% de los que recibieron placebo (Tabla 3).

Tabla 3: Evaluación por categorías de la variación en el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 52 de tratamiento en el estudio

	Pirfenidona 2403 mg/día (N=278)	Placebo (N=277)
Disminución $\geq 10\%$, muerte	46 (17%)	88 (32%)
Disminución $< 10\%$	169 (61%)	162 (58%)
Ninguna disminución (variación en la CVF $> 0\%$)	63 (23%)	27 (10%)

La distancia DC6M se redujo significativamente menos en los pacientes con Pirfenidona que en los con placebo entre el momento basal y la semana 52 ($p=0,036$, ANCOVA por rangos); la distancia DC6M se redujo ≥ 50 metros en el 26% de los pacientes que recibieron Pirfenidona y en el 36% de los que recibieron placebo.

En un análisis combinado especificado previamente de los tres estudios multinacionales en el mes 12, la mortalidad por cualquier causa fue significativamente menor en el grupo que recibió 2403 mg/día de Pirfenidona (3,5%, 22 de 623 pacientes) que en el grupo con el placebo (6,7%, 42 de 624 pacientes), lo que supuso una reducción del 48% en el riesgo de mortalidad por cualquier causa durante los 12 primeros meses (RRI 0,52; IC 95%: 0,31-0,87, $p=0,0107$, prueba del logaritmo del rango).

En el estudio realizado en pacientes japoneses se comparó el tratamiento con 1800 mg/día de Pirfenidona (comparable a 2403 mg/día en las poblaciones de Estados Unidos y Europa de los dos primeros estudios multinacionales sobre una base normalizada en peso) y placebo (N=110, N=109, respectivamente). El tratamiento con Pirfenidona redujo significativamente menos la pérdida media de capacidad vital (CV) en la semana 52 (criterio de valoración principal) que el placebo ($-0,09 \pm 0,02$ litros frente a $-0,16 \pm 0,02$ litros respectivamente, $p=0,042$).

FARMACOCINÉTICA

Absorción

La administración de las cápsulas de Pirfenidona con alimentos reduce considerablemente la C_{max} (en un 50%) y tiene un efecto menor en el AUC que cuando se administra en ayunas. Tras la administración oral de una dosis única de 801 mg 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. Se demostró bioequivalencia en estado de ayunas, comparando el comprimido de 801 mg con tres cápsulas de 267 mg. En condiciones posprandiales, el comprimido de 801 mg cumplió los criterios de bioequivalencia basados en las mediciones del AUC en comparación con las cápsulas, mientras que los IC 90% para la C_{max} (108,26-125,60%) excedieron ligeramente el límite superior estándar de bioequivalencia (IC 90%: 80,00-125,00%). El efecto de los alimentos en el AUC oral de Pirfenidona fue coherente entre las formulaciones de comprimidos y cápsulas. En comparación con el estado de ayuno, la administración con alimentos de cualquiera de las formulaciones redujo la C_{max} de Pirfenidona, siendo esta reducción ligeramente inferior con el comprimido de Pirfenidona (en un 40%) que con las cápsulas de Pirfenidona (en un 50%). La incidencia de eventos adversos (náuseas y mareos) fue menor en los sujetos en condiciones posprandiales que en el grupo en ayunas. Por consiguiente, se recomienda la administración de Pirfenidona con alimentos para reducir la incidencia de náuseas y mareos.

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

Distribución

Pirfenidona se une a proteínas plasmáticas humanas, principalmente a la albúmina sérica. El porcentaje medio total de unión varió entre 50-58% en las concentraciones observadas en estudios clínicos (entre 1 y 100 $\mu\text{g/ml}$). El volumen de distribución medio aparente por vía oral en estado de equilibrio es de aproximadamente 70 litros, lo que indica que la distribución de Pirfenidona en los tejidos es modesta.

Biotransformación

Aproximadamente el 70-80% de Pirfenidona es metabolizada mediante CYP1A2 y en menor proporción por otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1. Los estudios *in vitro* indican cierta actividad farmacológicamente relevante del metabolito principal (5-carboxipirfenidona) en concentraciones ANIMAL por encima de las concentraciones plasmáticas máximas en pacientes con FPI. Esto podría ser clínicamente

relevante en pacientes con insuficiencia renal moderada, en los que la exposición a 5-carboxi-pirfenidona está aumentada.

Eliminación

El *clearance* de Pirfenidona por vía oral parece ser modestamente saturable. En un estudio de dosis múltiples y determinación de dosis, realizado en adultos sanos de más edad, se administraron dosis de entre 267 mg y 1335 mg tres veces al día y el *clearance* medio disminuyó en casi el 25% por encima de una dosis de 801 mg tres veces al día. Tras la administración de una dosis única de Pirfenidona en adultos sanos de más edad, la semivida de eliminación aparente terminal fue de aproximadamente 2,4 horas. Aproximadamente el 80% de la dosis de Pirfenidona administrada por vía oral se elimina en la orina en las 24 horas siguientes a su administración. La mayor parte de Pirfenidona se excreta en forma del metabolito 5-carboxipirfenidona (más del 95% del cual se recupera), 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 sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y con función hepática normal. Los resultados indicaron un aumento medio del 60% en la exposición a Pirfenidona después de administrar una dosis única de 801 mg de Pirfenidona (3 cápsulas duras de 267 mg) en pacientes 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

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de Pirfenidona en sujetos con insuficiencia renal de leve a grave, con respecto a los con función renal normal. El compuesto original se metaboliza predominantemente a 5-carboxipirfenidona. El $AUC_{0-\infty}$ media (DE) de 5-carboxipirfenidona fue significativamente mayor en los grupos con insuficiencia renal moderada ($p=0,009$) y grave ($p<0,0001$) que en el grupo con función renal normal; 100 (26,3) mgxh/l y 168 (67,4) mgxh/l comparado con 28,7 (4,99) mg•h/l respectivamente.

Grupo Insuficiencia Renal	Estadística	$AUC_{0-\infty}$ (mg•h/l)	
		Pirfenidona	5-Carboxipirfenidona
Normal n=6	Media (DE)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Mediana (25°-75°)	42,0 (33,1-55,6)	30,8 (24,1-32,1)
Leve n=6	Media (DE)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Mediana (25°-75°)	51,6 (43,7-80,3)	43,0 (38,8-56,8)
Moderada n=6	Media (DE)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Mediana (25°-75°)	66,7 (47,7-76,7)	96,3 (75,2-123)
Grave n=6	Media (DE)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Mediana (25°-75°)	49,4 (40,7-55,8)	150 (123-248)

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

^a valor de p versus Normal = 1,00 (comparaciones por pares con Bonferroni)

^b valor de p versus Normal = 0,009 (comparaciones por pares con Bonferroni)

^c valor de p versus Normal < 0,0001 (comparaciones por pares con Bonferroni)

La exposición a 5-carboxipirfenidona aumenta 3,5 veces o más en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se puede descartar que en pacientes con insuficiencia renal moderada el metabolito tenga actividad farmacodinámica clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve que estén recibiendo Pirfenidona. Pirfenidona debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. Pirfenidona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave ($CrCl < 30$ ml/min) o enfermedad renal terminal que requiere 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 o el tamaño corporal en la farmacocinética de Pirfenidona.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

IF-2019-18760779-APN-DGA#ANMAT

ALBERTO BARRERA
APODERADO

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

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

Posología

Adultos

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

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

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

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

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

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

Los pacientes que dejen de tomar **MISOFAGAN® 267** durante 14 días consecutivos o más tiempo 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 consecutivos, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.

Ajuste de la dosis y otras consideraciones para un uso seguro

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 utilizar diariamente 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 (ver **ADVERTENCIAS**).

Poblaciones especiales

Pacientes de avanzada edad

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años o mayores (ver **FARMACOCINÉTICA**).

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.

MISOFAGAN® 267 no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. **MISOFAGAN® 267** debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30-50 ml/min). No se recomienda el tratamiento con **MISOFAGAN® 267** en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl <30 ml/min) o enfermedad renal terminal que necesite diálisis (ver **CONTRAINDICACIONES y FARMACOCINÉTICA**).

Población pediátrica

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

ALBERTO BARROS Página 89 de 176
APODERADO

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

IF-2019-18760779-APN-DGA#ANMAT

MISOFAGAN® 267 no debe usarse en la población pediátrica para la indicación de FPI debido a que 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 (ver **REACCIONES ADVERSAS** y **FARMACOCINÉTICA**).

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

ADVERTENCIAS

Función hepática

Se han descrito elevaciones de las ALT y AST >3 veces por encima del límite superior normal (LSN) en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con Pirfenidona. Rara vez esto se asoció con elevaciones concomitantes de la bilirrubina sérica total. Se deben realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con Pirfenidona, a intervalos mensuales durante los primeros 6 meses y posteriormente cada 3 meses. Si se produce una marcada elevación de las aminotransferasas hepáticas, se debe ajustar la dosis de Pirfenidona o suspender el tratamiento siguiendo las indicaciones anteriores. En pacientes con elevaciones confirmadas de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, puede que haya que realizar los siguientes ajustes de la dosis.

Recomendaciones en pacientes con elevación de ALT/AST

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas >3 y ≤5 veces el LSN después de iniciar el tratamiento con Pirfenidona se debe suspender cualquier medicamento que pueda interferir con el del estudio, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está médicamente indicado, se debe reducir o interrumpir la dosis de Pirfenidona. Cuando las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo gradualmente la dosis de Pirfenidona hasta alcanzar la dosis diaria recomendada si es que el paciente la tolera.

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas ≤5 veces el LSN, acompañadas de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento con Pirfenidona y no volver a reanudarlo.

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas >5 veces el LSN, se debe suspender el tratamiento con Pirfenidona y no volver a reanudarlo.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la exposición a Pirfenidona aumentó un 60%. 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

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 los pacientes que usen diariamente protector solar 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**)

Angioedema

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

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2019-18760779-APN-DGA#ANMAT
Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Se han recibido notificaciones de angioedemas (algunas graves), como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que pueden estar asociadas con dificultad para respirar o respiración sibilante, relacionadas con el uso de Pirfenidona tras la comercialización. Por lo tanto, los pacientes que desarrollen signos o síntomas de angioedema tras la administración de **MISOFAGAN® 267** 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. Por consiguiente, 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. Por consiguiente, 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 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, 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.

Pirfenidona está contraindicado en pacientes que estén tomando también 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 (por ejemplo, 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 estrechamente monitoreados por si aparecieran reacciones relacionadas con el tratamiento con Pirfenidona. Suspenda el tratamiento con Pirfenidona si fuere necesario.

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 (por ejemplo, amiodarona o propafenona).

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

ALBERTO BARRIOS de 176
APODERADO

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

F-2019-18760779-APN-DCYANMAT

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) y 2D6 (por ejemplo, fluoxetina, paroxetina).

Tabaco e inductores de CYP1A2

Un estudio de interacción en Fase I 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. El tabaco puede inducir la producción de enzimas hepáticas y, con ello, aumentar el *clearance* del medicamento y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Pirfenidona se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP1A2, como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el tabaco y la posible inducción de CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar inductores potentes del CYP1A2 y que no fumen antes ni durante el tratamiento con Pirfenidona. El uso concomitante de inductores moderados de CYP1A2 (como omeprazol) puede, en teoría, reducir las concentraciones plasmáticas de Pirfenidona.

La administración simultánea de otros medicamentos que actúan como inductores potentes tanto de CYP1A2 como de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de Pirfenidona (como 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 animales, Pirfenidona y/o sus metabolitos atraviesan la placenta y pueden acumularse en el líquido amniótico.

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**).

Precauciones básicas

Se debe informar a los pacientes las posibles reacciones adversas relacionadas con el uso de Pirfenidona, remarcando los siguientes puntos:

1. Al salir a la intemperie, tomar medidas de protección ante la exposición de la luz: utilizar ropa de manga larga, sombrero, sombrilla, protectores solares con alto factor de protección (FPS50+, PA+++), evitar la exposición a rayos ultravioleta.
2. En caso de presentar lesiones cutáneas como exantema, prurito, contactar inmediatamente al médico tratante.
3. Si presentan somnolencia, vértigo y mareos, evitar operar máquinas y/o conducir automóviles por el peligro que conlleva.
4. Debido a que puede haber afección de la función hepática, que se manifiesta con ictericia y aumento de AST y ALT, durante el tratamiento con Pirfenidona se deben realizar análisis de sangre en forma periódica

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

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

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

aumento de la incidencia de tumores hepáticos. 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. Estos hallazgos no se consideran relevantes para el ser humano.

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

Pirfenidona no mostró indicios de actividad mutagénica o genotóxica en la batería habitual de pruebas 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

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.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante la experiencia en los estudios clínicos que compararon Pirfenidona a una dosis de 2403 mg/día con placebo fueron, respectivamente, las siguientes: náuseas (32,4% frente a 12,2%), erupción cutánea (26,2% frente a 7,7%), diarrea (18,8% frente a 14,4%), cansancio (18,5% frente a 10,4%), dispepsia (16,1% frente a 5,0%), anorexia (11,4% frente a 3,5%), cefalea (10,1% frente a 7,7%) y reacción por fotosensibilidad (9,3% frente a 1,1%).

En la **Tabla 4** se recogen las reacciones adversas notificadas con una frecuencia igual o superior al 2% en 623 pacientes que recibieron Pirfenidona a la dosis recomendada de 2403 mg/día en los tres estudios multinacionales Fase III agrupados. Las reacciones adversas de la experiencia poscomercialización aparecen también listadas en la **Tabla 4**. 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 4: 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

IF-2019-18760779-APN-DGA#ANMAT

Frecuentes	Pérdida de peso, pérdida de apetito
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareos, somnolencia, disgeusia, letargo
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea, tos, tos productiva
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Dispepsia, náuseas, diarrea
Frecuentes	Reflujo gastroesofágico, vómitos, distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar gástrico, gastritis, constipación, flatulencia
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Elevación de ALT, elevación de AST, elevación de gamma glutamil transferasa
Raros	Elevación de la bilirrubina sérica total en combinación con elevaciones de la ALT y AST ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad
Frecuentes	Prurito, eritema, sequedad de piel, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Mialgia, artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Cansancio
Frecuentes	Astenia, dolor torácico no cardíaco
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	Quemaduras solares

¹ Identificado a través de farmacovigilancia poscomercialización

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® 267/Pirfenidona 267 mg, cápsulas duras: Envases conteniendo 63, 180, 252, 270, 500 y 1000 cápsulas duras, siendo estas dos últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivamente.

CONSERVACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

Página 94 de 176


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

IF-2019-18760779-APNDCA/ANMAT



MISOFAGAN® 267
PIRFENIDONA 267 mg Cápsulas duras

ORIGINAL

**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.

Acondicionamiento secundario en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2019-18760779-CA-PRN-DGA-FANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini
Dirección Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-18297149- TUTEUR -Prospectos MISOFAGAN 267 - Certificado N57806

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.28 16:01:43 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.28 16:01:46 -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 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.

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

ALBERTO BARROS
 APODERADO

IF-2019-18760779-APN DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrán
 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 renales.
- 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.
- **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?


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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. IF-2019-18760779-APN-DGA#ANMAT


 ALBERTO BARROS
 APODERADO



MISOFAGAN® 200
PIRFENIDONA 200 mg Comprimidos recubiertos

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

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, 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, 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.

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2019-18760779-APN-DGCA-ANMAT
Farm. Jorgetina Ferrini
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
- 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, vómitos, sensación de pesadez, 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 raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- Disminución de los leucocitos en los análisis de sangre.

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.

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 19-18760779-APN.DG.A#ANCMAT

ALBERTO BARROS
 APODERADO



MISOFAGAN® 200 PIRFENIDONA 200 mg Comprimidos recubiertos

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.: 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.

Acondicionamiento secundario en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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

ALBERTO BARROS
APODERADO

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

IF-2019-18760779-AR-N-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-18297149- TUTEUR -Inf. pacientes MISOFAGAN 200 - Certificado N57806

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.28 16:01:09 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.28 16:01:11 -03'00'



ORIGINAL

MISOFAGAN® 267
PIRFENIDONA 267 mg Cápsulas duras

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 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® 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, y le ayuda a respirar mejor.

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 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.

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

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2019-18760779-APN-DGAFANMAT
Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



MISOFAGAN® 267
PIRFENIDONA 267 mg Cápsulas duras

ORIGINAL

- 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.
- **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 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® 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?

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

ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. Jorgetina Ferrini

IF-2019-18760779-APN-DGA#ANMAT
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



MISOFAGAN® 267 PIRFENIDONA 267 mg Cápsulas duras

El tratamiento con **MISOFAGAN® 267** debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas 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 consúltelo si tiene dudas.

Normalmente 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, 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, 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.

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2019-18760779-APN-DGA#ANMAT
Farm. Jorgeina Ferrini
Co-Dir. DGA #ANMAT
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



MISOFAGAN® 267
PIRFENIDONA 267 mg Cápsulas duras

ORIGINAL

- 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
- 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, vómitos, sensación de pesadez, 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 raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- Disminución de los leucocitos en los análisis de sangre.

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.

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

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

ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
IF-2019-18760779-APN-DCA#ANMAT
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



MISOFAGAN® 267
PIRFENIDONA 267 mg Cápsulas duras

ORIGINAL

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 de MISOFAGAN® 267

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

Presentación de MISOFAGAN® 267

MISOFAGAN® 267/Pirfenidona 267 mg, cápsulas duras: 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

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.

Acondicionamiento secundario en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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

ALBERTO BARROS
APODERADO

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

IF-2019-18760779-APN-DGSA-ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-18297149- TUTEUR -Inf. pacientes MISOFAGAN 267 - Certificado N57806

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.28 16:00:27 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.28 16:00:28 -03'00'