

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

The logo for Esbriet features a stylized 'E' composed of two triangles, one black and one green, followed by the brand name "Esbriet" in a bold, dark blue font.  
pirfenidona  
Expandiendo horizontes en FPI

En el tratamiento de la FPI

**Un futuro de esperanza**





**Esbriet**  
pirfenidona  
Expandiendo horizontes en FPI



**Esbriet<sup>®</sup>  
redujo el  
deterioro de  
la función  
pulmonar<sup>1,2</sup>**

Aumentando

**las expectativas**







**Esbriet**  
pirfenidona  
Expandiendo horizontes en FPI



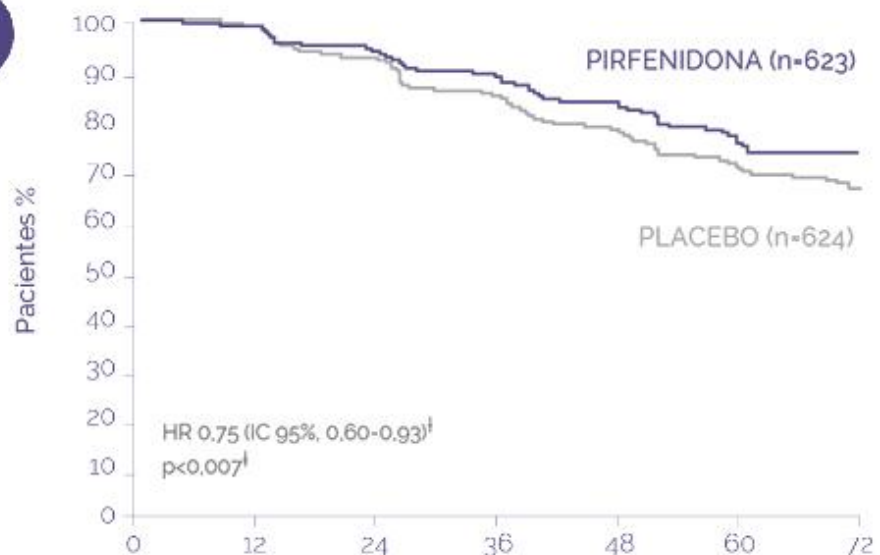
# Menor deterioro de la disnea<sup>2</sup>





# MENOR DETERIORO DE LA DISNEA<sup>2</sup>

En un análisis del pool de los 3 EECC Fase III\*, **Esbriet® redujo el riesgo de deterioro de la disnea\*\* un 25%** (p=0,007) desde el nivel basal a 72 semanas frente a placebo<sup>2</sup>



Pacientes en riesgo*	Semana						
Pirfenidona	620	611	572	528	489	258	167
Placebo	620	612	554	507	461	247	158

\*ASCEND y CAPACITY 004 y 006. \*\*Aumento de ≥20 puntos en la escala UCSD SOBQ (University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire)

†Modelo de regresión de Cox. †Test del log-rank



## MENOR DETERIORO DE LA DISNEA<sup>2</sup>

En un análisis del pool de los 3 EECC Fase III\*,  
**Esbriet® redujo el riesgo de deterioro de la disnea\*\* un**



(p=0,007) desde el nivel basal a 72 semanas frente a placebo<sup>2</sup>

\*ASCEND y CAPACITY 004 y 006. \*\*Aumento de  $\geq 20$  puntos en la escala UCSD SOBQ (*University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire*)  
<sup>1</sup>Modelo de regresión de Cox. <sup>2</sup>Test del log-rank

**Esbriet**  
pirfenidona  
Expandiendo horizontes en FPI



# Beneficios de continuar el tratamiento con Esbriet<sup>®</sup> tras progresión





# ESBRIET® MANTUVO EL BENEFICIO PARA LOS PACIENTES INCLUSO TRAS HABER TENIDO PROGRESIÓN\* DE LA ENFERMEDAD<sup>4,13</sup>

**Análisis del pool de los 3 estudios Fase III**  
(ASCEND, CAPACITY 004 y 006)

Pacientes que progresaron\* en los 6 primeros meses de tratamiento



En el % de pacientes con una posterior progresión de la enfermedad\* o muerte  
(Esbriet<sup>®</sup> vs. Placebo,  $p=0,009$ )<sup>13</sup>

Pacientes que fueron hospitalizados en los 6 primeros meses de tratamiento



En el % de pacientes con progresión de la enfermedad\* o muerte  
(Esbriet<sup>®</sup> vs. Placebo,  $p=0,01$ )<sup>14</sup>

\*ASCEND y CAPACITY 004 y 006. \*\*Aumento de  $\geq 20$  puntos en la escala UCSD SOBQ (*University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire*)

<sup>13</sup>Modelo de regresión de Cox. <sup>14</sup>Test del log-rank

# FICHA TÉCNICA

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Esbriet® 267 mg cápsulas duras. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene 267 mg de pirlfenidona. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula dura (cápsula). Cápsulas de dos piezas con un cuerpo opaco de color blanco y una tapa opaca de color blanco, impresas con «PF0 267 mg» en tinta marrón. Contienen un polvo de color blanco o amarillo pálido. **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1 Indicaciones terapéuticas.** Esbriet® está indicado en adultos para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) de leve a moderada. **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento con Esbriet® debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la FPI. **Posología. Adultos:** Una vez iniciado el tratamiento, se debe aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de nueve cápsulas al día durante un periodo de 14 días de la forma siguiente: Días 1 a 7, una cápsula, tres veces al día (801 mg/día); Días 8 a 14, dos cápsulas, tres veces al día (1.602 mg/día). A partir del día 15: tres cápsulas, tres veces al día (2.403 mg/día). La dosis diaria recomendada de Esbriet® para los pacientes con FPI es de tres cápsulas de 267 mg tres veces al día con alimentos, o un total de 2.403 mg/día. En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2.403 mg/día. Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con Esbriet® durante 14 días consecutivos o más tiempo deben reiniciar el tratamiento con un aumento gradual de la dosis durante las 2 primeras semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada. Si el tratamiento se interrumpe durante menos de 14 días consecutivos, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual. **Ajustes de la dosis y otras consideraciones 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 Esbriet® a 1-2 cápsulas (267 mg - 534 mg) 2 o 3 veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según el paciente lo vea tolerando. Si los síntomas persisten, es posible que haya que indicar al paciente que interrumpa 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 recordar la recomendación de utilizar diariamente cremas de protección solar y evitar la exposición al sol (ver sección 4.4). Se puede reducir la dosis de Esbriet® a 3 cápsulas diarias (1 cápsula tres veces al día). Si persiste la erupción cutánea al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con Esbriet® durante 15 días y volver a aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de la misma forma que se hizo en el periodo inicial de incremento de la dosis. Si el paciente experimenta una reacción o erupción cutánea intensa por fotosensibilidad, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico (ver sección 4.4). Una vez que remite la erupción cutánea, podrá reanudar el tratamiento con Esbriet® 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 Esbriet® o suspender el tratamiento siguiendo las indicaciones dadas en la sección 4.4. **Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores (ver sección 5.2). **Pacientes con insuficiencia hepática:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (es decir, clases A y B de Child-Pugh). No obstante, las concentraciones plasmáticas de pirlfenidona pueden estar elevadas en algunos pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, por lo que se recomienda precaución cuando se administre el tratamiento con Esbriet® en esta población. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2 (ver secciones 4.5 y 5.2). Esbriet® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal, por lo que no debe utilizarse en pacientes con esos trastornos (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). Se recomienda vigilar la función hepática durante el tratamiento y realizar los ajustes necesarios de la dosis en caso de elevación de las enzimas hepáticas (ver secciones 4.4 y 5.2). **Insuficiencia renal:** No es necesario

ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No se recomienda el tratamiento con Esbriet® en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis (ver secciones 4.3 y 5.2). **Población pediátrica:** El uso de Esbriet® en la población pediátrica para la indicación de FPI no es relevante. **Forma de administración.** Esbriet® es para administración por vía oral. Las cápsulas se deben tragar enteras con agua y con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos (ver secciones 4.8 y 5.2). **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Antecedentes de angioedema con pirlfenidona, (ver sección 4.4). Uso concomitante de fluoxamina (ver sección 4.5). Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal (ver secciones 4.2 y 4.4). Insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis (ver secciones 4.2 y 4.4). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Función hepática:** Se han descrito elevaciones de la ALT y AST más de tres veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con Esbriet®. 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 Esbriet®, a intervalos mensuales durante los primeros 6 meses y posteriormente cada 3 meses (ver sección 4.8). Si se produce una marcada elevación de las aminotransferasas hepáticas, se debe ajustar la dosis de Esbriet® 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 entre >3 y <5 veces el LSN después de iniciar el tratamiento con Esbriet® 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 Esbriet®. Cuando las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo gradualmente la dosis de Esbriet® 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 Esbriet® y no volver a reanudar en ese paciente. Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas >5 veces por encima del LSN, se debe suspender el tratamiento con Esbriet® y no volver a reanudar en ese paciente. **Pacientes con insuficiencia hepática:** En pacientes con insuficiencia hepática moderada (es decir, clase B de Child-Pugh), la exposición a Esbriet® aumentó un 60%. Se recomienda precaución cuando se administre Esbriet® a pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática de leve a moderada (es decir, 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 (ver secciones 4.5 y 5.2). Esbriet® 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 Esbriet® 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 cremas de protección solar y ropa que les proteja de la exposición al sol, y que eviten otros medicamentos que se sabe que causan 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 sección 4.2). **Angioedema:** Se han recibido notificaciones de angioedema (algunas graves), como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que pueden estar asociadas con dificultad para respirar o respiración abianada, relacionadas con el uso de Esbriet® tras la comercialización. Por lo tanto, los pacientes que desarrollen signos o síntomas de angioedema tras la administración de Esbriet® deben suspender inmediatamente el tratamiento. Los pacientes con angioedema se deben tratar de acuerdo con las normas asistenciales. Esbriet® no se debe utilizar en pacientes con antecedentes de angioedema debido a Esbriet® (ver sección 4.3). **Mareos:** Se ha descrito mareos en pacientes tratados con Esbriet®. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación (ver sección 4.7). En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes que experimentaron

mareos tuvieron un único episodio, y la mayoría de esos episodios 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 Esbriet®. **Cansancio:** Se ha descrito cansancio en pacientes tratados con Esbriet®. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación (ver sección 4.7). **Pérdida de peso:** Se ha descrito pérdida de peso en pacientes tratados con Esbriet® (ver sección 4.8). El médico debe vigilar el peso del paciente y, cuando lo considere oportuno, recomendarle que aumente la ingesta calórica si considera que la pérdida de peso tiene relevancia clínica. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Aproximadamente el 70-80% de pirlfenidona es metabolizada mediante CYP1A2, y en menor proporción por otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1. El consumo de zumo de pomelo se ha relacionado con la inhibición de CYP1A2 y debe evitarse durante el tratamiento con pirlfenidona. **Fluoxamina e inhibidores del CYP1A2.** En un estudio en fase 1, la administración conjunta de Esbriet® y fluoxamina (un potente inhibidor de CYP1A2 que también tiene efectos inhibidores en otras isoenzimas CYP [CYP2C9, 2C19 y 2D6]) multiplicó por cuatro la exposición a pirlfenidona en pacientes no fumadores. Esbriet® está contraindicado en pacientes que estén tomando también fluoxamina (ver sección 4.3). Debe suspenderse el tratamiento con fluoxamina antes de iniciar el tratamiento con Esbriet® y durante todo el tiempo que dure éste, puesto que reduce el aclaramiento de pirlfenidona. Durante el tratamiento con pirlfenidona deben evitarse también otros tratamientos inhibidores tanto de CYP1A2 como de una o más de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de pirlfenidona (como CYP2C9, 2C19 y 2D6). **Extraprolaciones in vivo e in vitro** indican que los inhibidores potentes y selectivos de CYP1A2 (p. ej., encocina) tienen potencial para aumentar la exposición a pirlfenidona en aproximadamente 2 a 4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de Esbriet® con un inhibidor potente y selectivo de CYP1A2, la dosis de Esbriet® debe reducirse a 801 mg al día (una cápsula, tres veces al día). Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados por si aparecen reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con Esbriet®. Suspenda el tratamiento con Esbriet® si fuera necesario (ver secciones 4.2 y 4.4). La administración conjunta de Esbriet® y ciprofloxacino de 750 mg (un inhibidor moderado del CYP1A2) aumentó la exposición a pirlfenidona en un 81%. Si no se puede evitar utilizar ciprofloxacino a la dosis de 750 mg dos veces al día, la dosis de Esbriet® debe reducirse a 1.602 mg al día (dos cápsulas, tres veces al día). Esbriet® debe utilizarse con precaución también cuando se utiliza ciprofloxacino a una dosis de 250 mg o 500 mg una vez o dos veces al día. Esbriet® debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con otros inhibidores moderados de CYP1A2 (p. ej., amiodarona o propafenona). Se recomienda especial precaución cuando se administren inhibidores de CYP1A2 conjuntamente con inhibidores potentes de una o más de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de pirlfenidona, como CYP2C9 (p. ej., amiodarona, fluconazol), 2C19 (p. ej., clobanfenicol) y 2D6 (p. ej., fluoxetina, paroxetina). **Tabaco e inductores de CYP1A2.** Un estudio de interacción en fase 1 evaluó el efecto del tabaco (inductor de CYP1A2) en la farmacocinética de Esbriet®. La exposición a pirlfenidona 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 aclaramiento del medicamento y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Esbriet® 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 fumar inhibidores potentes del CYP1A2 y que no fumen antes ni durante el tratamiento con pirlfenidona. El uso concomitante de inductores moderados de CYP1A2 (como cimepazol) puede, en teoría, reducir las concentraciones plasmáticas de pirlfenidona. 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 pirlfenidona (como rifampicina) puede producir un marcado descenso de las concentraciones plasmáticas de pirlfenidona. Estos medicamentos deben evitarse en la medida de lo posible. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo:** No hay datos relativos al uso de Esbriet® en mujeres embarazadas. En animales, pirlfenidona y/o sus metabolitos atraviesan la placenta y pueden acumularse en el líquido amniótico. En ratas que recibieron dosis altas (≥1.800 mg/kg al día), se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Esbriet® durante el embarazo. **Lactancia:** Se desconoce si pirlfenidona o sus metabolitos se



# FICHA TÉCNICA

excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción de pirfenidona o sus metabolitos en la leche y la posible acumulación de pirfenidona o sus metabolitos en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir un riesgo para el lactante. Se tiene que tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Esbriet® tras sopesar el beneficio de la lactancia para el niño frente al beneficio del tratamiento con Esbriet® para la madre.

**Fertilidad.** No se han observado efectos perjudiciales para la fertilidad en los estudios preclínicos (ver sección 5.3).

**4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Esbriet® puede causar mareo y cansancio, por lo que puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**4.8 Reacciones adversas.** La seguridad de Esbriet® se ha evaluado en estudios clínicos realizados en 1.650 voluntarios 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 Esbriet® a una dosis de 2.403 mg/día con placebo fueron, respectivamente, las siguientes: náuseas (32,4% frente al 12,2%), erupción cutánea (26,2% frente al 7,7%), diarrea (18,8% frente al 14,4%), cansancio (16,5% frente al 10,4%), dispepsia (16,1% frente al 5,0%), anorexia (11,4% frente al 3,5%), cefalea (10,1% frente al 7,7%) y reacción por fotosensibilidad (9,3% frente al 1,1%). Se registraron reacciones adversas graves con frecuencias similares entre los pacientes tratados con 2.403 mg/día de Esbriet® y placebo en estudios clínicos. En la Tabla 1 se recogen las reacciones adversas notificadas con una frecuencia igual o superior al 2% en 623 pacientes que recibieron Esbriet® a la dosis recomendada de 2.403 mg/día en tres estudios fundamentales en fase 3. Las reacciones adversas de la experiencia post-comercialización aparecen también listadas en la tabla 1. Las reacciones adversas se ordenan de acuerdo con la clasificación de órganos y sistemas y, dentro de cada categoría de frecuencia (Muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100 a <1/10), poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100), raras (>1/10.000 a <1/1.000)) se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas ordenadas por frecuencia y clasificación de órganos del sistema MedDRA	
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas; infección de las vías urinarias
<b>Trastornos de la sangre y sistema linfático</b>	
Raro	Agranulocitosis <sup>1</sup>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Poco frecuentes	Angioedema <sup>1</sup>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes	Anorexia
Frecuentes	Pérdida de peso, pérdida de apetito
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Cefaleas
Frecuentes	Mareo, somnolencia, disgeusia, letargo
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Sofocos
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes	Disnea, tos, tos productiva

<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Dispepsia, náuseas, diarrea
Frecuentes	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar de estómago, gastritis, estreñimiento, flatulencia
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
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 <sup>1</sup>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad
Frecuentes	Prurito, eritema, sequedad de piel, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes	Mialgia, artralgia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Cansancio
Frecuentes	Ástenia, dolor torácico no cardíaco
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	
Frecuentes	Quemaduras solares

<sup>1</sup>Identificado a través de farmacovigilancia post-comercialización.

**Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas (ver detalles más adelante), Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

**4.9 Sobredosis.** Existe una experiencia clínica limitada con las sobredosis. Se administraron varias dosis de pirfenidona hasta un total de 4.806 mg/día en forma de seis cápsulas de 267 mg tres veces al día a voluntarios adultos sanos durante un periodo de aumento 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.

**5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Inmuno-supresores, otros inmuno-supresores, código ATC: L04AX05. El mecanismo de acción de pirfenidona no se conoce bien todavía. Sin embargo, los datos disponibles indican que pirfenidona tiene propiedades tanto antifibróticas como 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- $\alpha$ ) y la interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), 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- $\beta$ ) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).

**Eficacia clínica.** La eficacia clínica de Esbriet® se ha estudiado en cuatro estudios en Fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en pacientes con

FPI. Tres de los estudios en Fase 3 (PIPF-004, PIPF-006 y PIPF-016) fueron multinacionales, y uno (SP3) se realizó en Japón. Los estudios PIPF-004 y PIPF-006 compararon el tratamiento con 2.403 mg/día de Esbriet® frente a placebo. Los estudios fueron casi idénticos en su diseño, con algunas excepciones como un grupo de dosis intermedia (1.197 mg/día) en PIPF-004. En los dos estudios se administró el tratamiento tres veces al día durante un mínimo de 72 semanas. El criterio de valoración principal en los dos estudios fue la variación en el porcentaje de la capacidad vital forzada (CVF) esperada entre el momento basal y la semana 72. En el estudio PIPF-004, el porcentaje de la CVF esperada se redujo significativamente menos entre el momento basal y la semana 72 de tratamiento en los pacientes que recibieron Esbriet® (N=174) que en los que recibieron placebo (N=174; p=0,001; ANCOVA por rangos). En los primeros, el tratamiento con Esbriet® redujo también significativamente menos el porcentaje de la CVF esperada 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 porcentaje de la CVF esperada > 10% (umbral indicativo del riesgo de mortalidad en la FPI) disminuyó con respecto al momento basal en el 20% de los pacientes que recibieron Esbriet® y en el 35% de los que recibieron placebo (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 estudio PIPF-004

	Pirfenidona 2.403 mg/día (N = 174)	Placebo (N = 174)
Disminución $\geq$ 10%, muerte o trasplante pulmonar	35 (20%)	60 (35%)
Disminución menor del 10%	97 (56%)	90 (52%)
Ninguna disminución (variación en la CVF >0%)	42 (24%)	24 (14%)

Aunque en el estudio PIPF-004 no se observó ninguna diferencia entre el grupo de Esbriet® y el de placebo en cuanto a la variación en el resultado obtenido en la prueba de la distancia caminada en seis minutos (PM6M) entre el momento basal y la semana 72 según el análisis ANCOVA por rangos, en un análisis *ad hoc* la distancia PM6M se redujo  $\geq$  50 metros en el 37% de los pacientes que recibieron Esbriet®, frente al 47% de los que recibieron placebo. En el estudio PIPF-006, el tratamiento con Esbriet® (N=171) no redujo menos el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 72 que el placebo (N=173; p=0,501). Ahora bien, el tratamiento con Esbriet® sí redujo menos el porcentaje de la 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 Esbriet® y el 27% de los que recibieron placebo, la CVF se redujo  $\geq$  10% en la semana 72 (Tabla 3).

Tabla 3 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 PIPF-006

	Pirfenidona 2.403 mg/día (N = 171)	Placebo (N = 173)
Disminución $\geq$ 10% o muerte o trasplante pulmonar	39 (23%)	46 (27%)
Disminución menor del 10%	88 (52%)	89 (51%)
Ninguna disminución (variación en la CVF >0%)	44 (26%)	38 (22%)

En el estudio PIPF-006, la distancia PM6M se redujo significativamente menos con Esbriet® 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 PM6M se redujo  $\geq$  50 metros en el 33% de los pacientes que recibieron Esbriet® y en el 47% de los que recibieron placebo en el estudio PIPF-006. En un análisis combinado de la supervivencia en los estudios PIPF-004 y PIPF-006, la tasa de mortalidad en el grupo que recibió 2.403 mg/día de Esbriet® fue del 7,8%, en comparación con el 9,8% en el grupo que recibió placebo (RR 0,77 [IC 95%: 0,47-1,28]). En el estudio PIPF-



## FICHA TÉCNICA

016 se comparó el tratamiento con 2.403 mg/día de Esbriet® 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 porcentaje de la CVF esperada. En un total de 555 pacientes, la mediana del porcentaje basal de la CVF y la DLCO esperadas fue del 68% (intervalo: 48-91%) y el 42% (intervalo: 27-170%) respectivamente. El 2% de los pacientes presentó un porcentaje de la CVF esperada por debajo del 50%, mientras que el 21% de los pacientes presentó un porcentaje de la DLCO esperada por debajo del 35% en condiciones basales. En el estudio PIPF-016, el porcentaje de la CVF esperada se redujo menos entre la situación basal y la semana 52 de tratamiento en los pacientes que recibieron Esbriet® (N=278) comparado con los pacientes que recibieron placebo (N=277;  $p < 0,000001$ , ANCOVA por rangos). El tratamiento con Esbriet® también redujo significativamente el porcentaje de la 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 porcentaje de la CVF esperada  $\geq 10\%$  o la muerte en el 17% de los pacientes que recibieron Esbriet®, frente a un 32% de los que recibieron placebo (Tabla 4).

**Tabla 4 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 PIPF-016**

	Pirfenidona 2.403 mg/día (N = 278)	Placebo (N = 277)
Disminución $\geq 10\%$ o muerte	46 (17%)	88 (32%)
Disminución menor del 10%	169 (61%)	162 (58%)
Ninguna disminución (variación en la CVF: $> 0\%$ )	63 (23%)	27 (10%)

En el estudio PIPF-016, la distancia PM6M se redujo significativamente menos en los pacientes con Esbriet® que en los pacientes con placebo entre el momento basal y la semana 52 ( $p = 0,036$ , ANCOVA por rangos); la distancia PM6M se redujo  $\geq 50$  metros en el 26% de los pacientes que recibieron Esbriet® y en el 36% de los que recibieron placebo. En un análisis combinado especificado previamente de los estudios PIPF-004, PIPF-006 y PIPF-016 en el mes 12, la mortalidad por cualquier causa fue significativamente menor en el grupo que recibió 2.403 mg/día de Esbriet® (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 (RR 0,52 [IC 95%: 0,31-0,87],  $p = 0,0107$ , prueba del orden logarítmico). En el estudio (SP3) realizado en pacientes japoneses se comparó el tratamiento con 1.800 mg/día de pirfenidona (comparable a 2.403 mg/día en las poblaciones de Estados Unidos y Europa del estudio PIPF-004/008 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,  $p = 0,042$ ). **Población pediátrica.** La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con Esbriet® en los diferentes grupos de la población pediátrica establecida en la FPI (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2 Propiedades farmacocinéticas. Absorción.** La administración de Esbriet® con alimentos reduce considerablemente la C<sub>max</sub> (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. La incidencia de acontecimientos 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 Esbriet® con alimentos para reducir la incidencia de náuseas y mareos. La biodisponibilidad de pirfenidona

no se ha determinado en el ser humano. **Distribución.** Pirfenidona se une a proteínas plasmáticas humanas, principalmente a la albúmina sérica. El porcentaje medio total de unión varió entre el 50% y el 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, 2C6 y 2E1. En los estudios *in vitro* e *in vivo* realizados hasta la fecha no se ha detectado ninguna actividad del metabolito principal (5-carboxi-pirfenidona), ni siquiera en concentraciones o dosis muy por encima de las asociadas a la actividad de la propia pirfenidona. **Eliminación.** El aclaramiento 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 1.335 mg tres veces al día y el aclaramiento 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-carboxi-pirfenidona (más del 95% del cual se recupera), excretándose intacta en la orina menos del 1% de pirfenidona. **Poblaciones especiales. Precauciones con insuficiencia hepática.** Se comparó la farmacocinética de pirfenidona y del metabolito 5-carboxi-pirfenidona en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y en sujetos con función hepática normal. Los resultados indicaron un aumento medio del 60% en la exposición a pirfenidona después de administrar una dosis única de 801 mg de pirfenidona (3 cápsulas de 267 mg) en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Pirfenidona debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada y se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2 (ver secciones 4.2 y 4.4). Esbriet® está contraindicado en la insuficiencia hepática grave y en la enfermedad hepática terminal (ver secciones 4.2 y 4.3). **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 sujetos con función renal normal. La sustancia original se metaboliza predominantemente a 5-carboxi-pirfenidona, y la farmacocinética de este metabolito está alterada en sujetos con insuficiencia renal moderada a grave. No obstante, la cantidad esperada de acumulación del metabolito en estado de equilibrio no es importante desde el punto de vista farmacodinámico, debido a que la semivida de eliminación terminal es de sólo 1-2 horas en estos sujetos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada que estén recibiendo pirfenidona. Pirfenidona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl  $< 30$  ml/min) o enfermedad renal terminal que requiere diálisis (ver secciones 4.2 y 4.3). Los análisis farmacocinéticos de poblaciones realizadas en 4 estudios en sujetos sanos o sujetos 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. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres 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 aumentos del peso del hígado en ratones, ratas y perros, a menudo acompañados de hipertrofia centrilobulillar 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 microsomiales hepáticas, efecto que no se ha observado en los pacientes que reciben Esbriet®. Estos hallazgos no se consideran relevantes para el ser humano. En ratas hembras que recibieron 1.500 mg/kg al día, 37

veces la dosis humana de 2.403 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 endocrino 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 (1.000 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 ( $> 1.000$  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 hamster 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. **Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA).** No se considera que pirfenidona represente un riesgo potencial para las aguas superficiales, los microorganismos y las aguas subterráneas o los invertebrados que viven en los sedimentos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Contenido de la cápsula. Celulosa microcristalina Croscarmellose sódica Povidona. Estearato de magnesio. **Cubierta de la cápsula.** Dióxido de titanio (E171) Gelatina. Tintas de impresión. Tintas S-1-16530 o 03A2 marón que contiene: Goma laca. Óxido de hierro negro (E172) Óxido de hierro rojo (E172) Óxido de hierro amarillo (E172) Propileno glicol. Hidróxido de amonio. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 4 años para los blísters 3 años para los frascos. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30 °C. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** **Tamaños de envase.** **Envase para inicio de tratamiento durante 2 semanas.** 7 tiras blíster de PVC/PE/PCTFE y lámina de aluminio con 3 cápsulas cada una (para la dosis de la semana 1), envasadas conjuntamente con 7 tiras blíster de PVC/PE/PCTFE y lámina de aluminio con 6 cápsulas cada una (para la dosis de la semana 2). Cada envase contiene un total de 63 cápsulas. **Envase para mantenimiento del tratamiento durante 4 semanas.** 14 tiras blíster de PVC/PE/PCTFE y lámina de aluminio, con 18 cápsulas cada una (suministro para 2 días). Hay un total de 14 x 18 cápsulas en tres blíster de PVC/PE/PCTFE y lámina de aluminio perforado, lo que supone un total de 252 cápsulas por envase. Frasco de 250 ml, de HDPE de color blanco y cierre a prueba de niños, con 270 cápsulas. Es posible que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Roche Registration Limited 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City AL7 1TW, Reino Unido. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/11/667/001 EU/1/11/667/002 EU/1/11/667/003. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 28 de febrero de 2011. Fecha de la última renovación: 8 de Septiembre de 2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 8 de Septiembre de 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario. **12. PRESENTACIÓN Y PRECIO DE Esbriet®.** Presentación y precio de Esbriet® 267 mg cápsulas duras: envase de 63 cápsulas C.N. 685364; PVP IVA notificado (no SNS): 683,14€. Envase de 252 cápsulas C.N. 685365; PVP IVA notificado (no SNS): 2.558,15€. Consultar el precio financiado por el SNS.



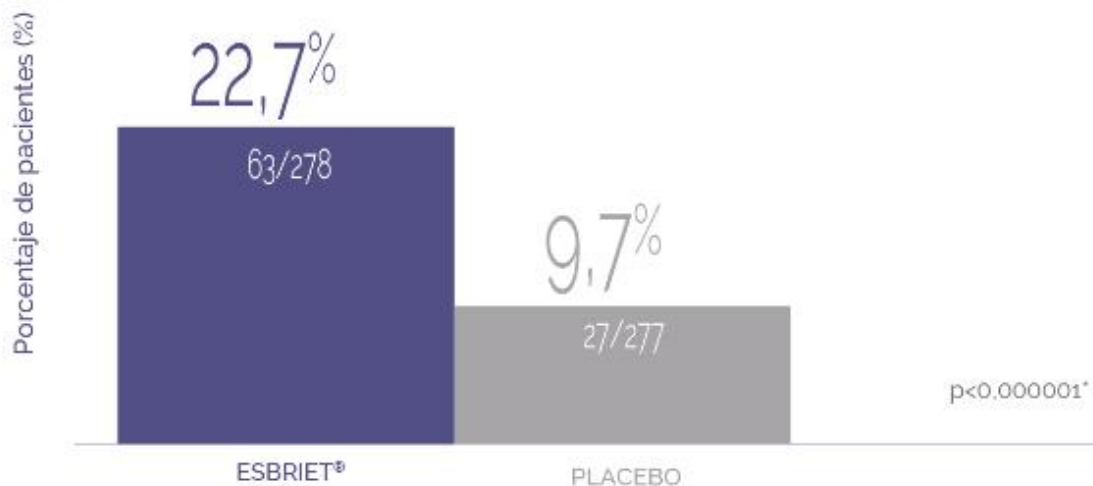


# ESBRIET® REDUJO LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD<sup>1,2</sup>

**Esbriet® aumentó en 2,3 veces el número de pacientes sin pérdida de función pulmonar\* a las 52 semanas de tratamiento (22,7% de los pacientes tratados con Esbriet® vs. 9,7% placebo,  $p < 0,000001$  Rank ANCOVA)<sup>1,7</sup>**



Proporción de pacientes sin disminución de la CVF prevista



Sin disminución de la CVF (cambio en CVF  $\geq 0\%$ )

Construido a partir de datos de King TE, et al. NEJM 2014.  
\*Datos provenientes del estudio ASCEND



# ESBRIET® REDUJO LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD<sup>1,2</sup>

Esbriet® aumentó en



**Veces el número de pacientes sin pérdida de función pulmonar\***  
a las 52 semanas de tratamiento

(22,7% de los pacientes tratados con Esbriet® vs. 9,7% placebo,  $p < 0,000001$  Rank ANCOVA)<sup>1,7</sup>



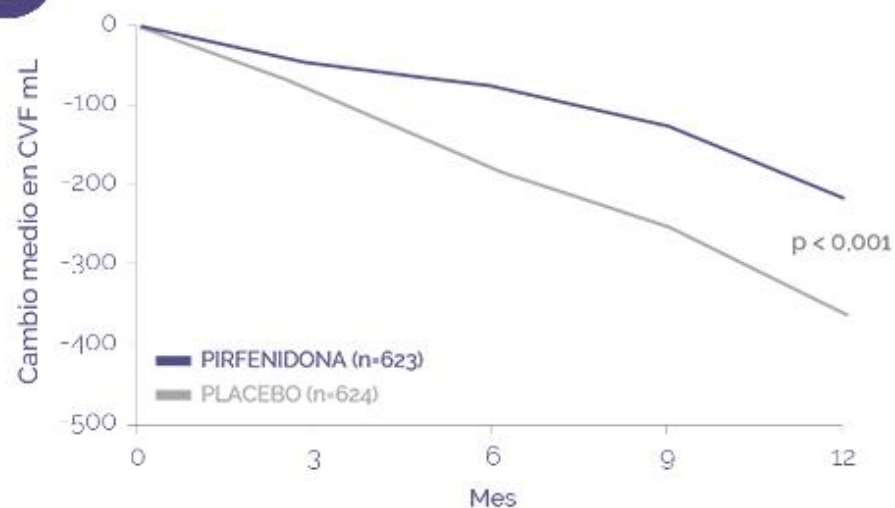


## ESBRIET® REDUJO EL DETERIORO DE LA FUNCIÓN PULMONAR<sup>2</sup>

En el pool de los tres estudios Fase III (ASCEND y CAPACITY 004 y 006), **Esbriet® redujo el deterioro de la función pulmonar en un 40,7%** ( $p < 0,001$ ) a las 52 semanas de tratamiento<sup>2</sup>



Cambio medio en la CVF a lo largo del tiempo<sup>2</sup>



Diferencia absoluta: 148 mL

Diferencia relativa: 40,7%



# ESBRIET® REDUJO LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD<sup>1,2</sup>

En el pool de los tres estudios Fase III  
(ASCEND y CAPACITY 004 y 006),  
**Esbriet® redujo el deterioro de la  
función pulmonar en un**



( $p < 0,001$ ) a las 52 semanas de  
tratamiento<sup>2</sup>





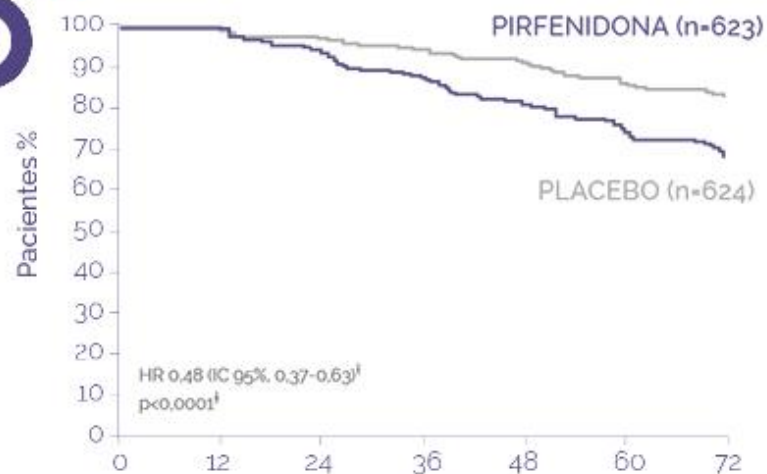


# ESBRIET® REDUJO EL DETERIORO DE LA FUNCIÓN PULMONAR<sup>2</sup>

La **magnitud del efecto** del tratamiento **sobre la función respiratoria a 72 semanas** fue consistente con el efecto observado a 52 semanas<sup>2</sup>

**Reducción de un 52% en la caída de la CVF  $\geq 10\%$  o muerte a las 72 semanas** (HR 0,48; IC 95%, 0,37-0,63;  $p < 0,01$ )<sup>2</sup>

## Análisis del pool de los tres estudios Fase III (ASCEND y CAPACITY 004 y 006)



	Semana						
Pacientes en riesgo*	0	12	24	36	48	60	72
Pirfenidona	618	612	591	561	540	287	188
Placebo	618	615	573	533	486	264	169

<sup>1</sup>Modelo de regresión de Cox

<sup>2</sup>Test del log-rank



# ESBRIET® REDUJO LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD<sup>1,2</sup>

La **magnitud del efecto** del tratamiento **sobre la función respiratoria a 72 semanas** fue consistente con el efecto observado a **52 semanas<sup>2</sup>** **Reducción de un**



**en la caída de la CVF  $\geq 10\%$  o muerte**  
a las 72 semanas (HR 0,48; IC 95%, 0,37-0,63;  $p < 0,01$ )<sup>2</sup>



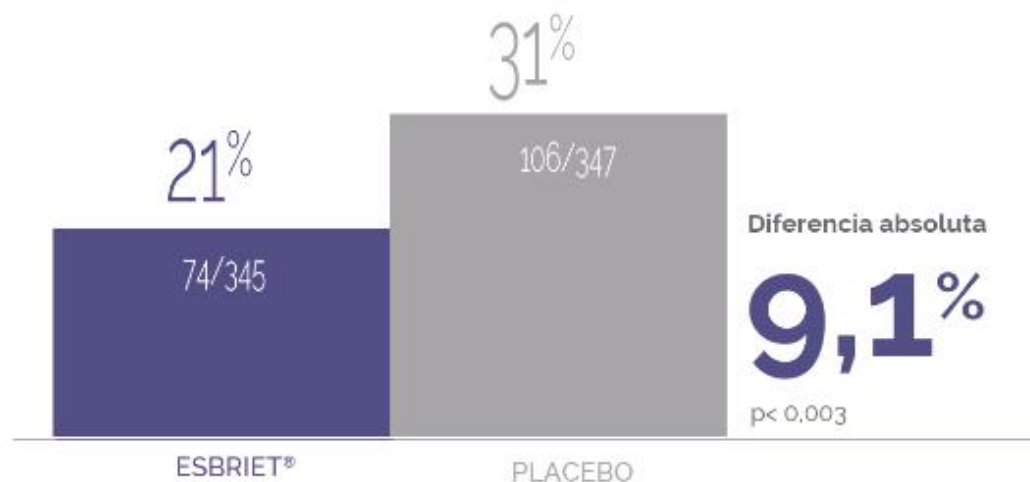


# ESBRIET® REDUJO EL DETERIORO DE LA FUNCIÓN PULMONAR<sup>2</sup>

En los estudios CAPACITY, una **menor proporción de pacientes** en tratamiento con Esbriet® tuvieron **disminución de la función pulmonar\*** vs. placebo (diferencia absoluta 9,1%, IC 95%, 4,3-13,9; p=0,003)<sup>6</sup>



% Pacientes con disminución de  $\geq 10\%$  en la CVF



Construido a partir de datos de Noble P, et al. Lancet 2011.

\*Disminución de  $\geq 10\%$  de CVF. análisis del pool de los estudios CAPACITY 004 y 006. Datos a 72 semanas de tratamiento



**Esbriet**  
pirfenidona  
Expandiendo horizontes en FPI



**Esbriet<sup>®</sup>  
tiene un perfil  
de seguridad  
bien  
establecido<sup>15</sup>**

Generando

**confianza**





**Esbriet**  
pirfenidona  
Expandiendo horizontes en FPI



**Esbriet<sup>®</sup>  
redujo el riesgo  
de mortalidad  
de los pacientes  
con FPI<sup>1,2</sup>**

Mejorando

**la supervivencia**





**Esbriet**  
pirfenidona  
Expandiendo horizontes en FPI







# ESBRIET® REDUJO EL RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON FPI<sup>1,2</sup>

Esbriet® redujo significativamente el riesgo de mortalidad<sup>1</sup>

**Análisis del pool de los 3 estudios Fase III**

(ASCEND, CAPACITY 004 y CAPACITY 006)<sup>1</sup> a las 52 semanas de tratamiento



<sup>1</sup>N-1.247 pacientes aleatorizados a recibir pirfenidona 2.403 mg/día o placebo en los estudios ASCEND, CAPACITY 004 y CAPACITY 006

<sup>2</sup>48 % reducción del riesgo de muerte por todas las causas a un año vs placebo (HR 0,52; 95 % CI, 0,31-0,87;p<0,01) en 1 análisis del pool de los tres estudios Fase III (ASCEND y CAPACITY 004 y 006)<sup>2</sup>

<sup>3</sup>68% reducción del riesgo de muerte relacionada con FPI (HR 0,32 CI 0,14-0,76, p<0,006) en 1 análisis del pool de los tres estudios Fase III.<sup>2</sup>

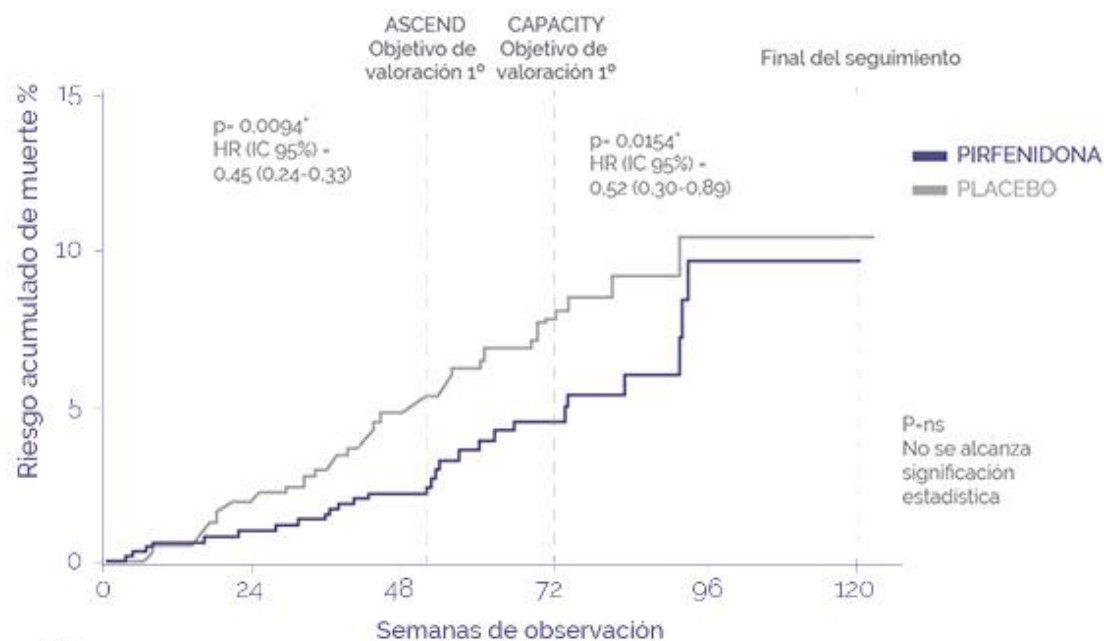


# ESBRIET® REDUJO EL RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON FPI<sup>2,4</sup>

Datos de mortalidad a largo plazo por cualquier causa<sup>1</sup>



Mortalidad por cualquier causa después de iniciado el tratamiento hasta el final del seguimiento



Pacientes en riesgo, n(%)

Pirfenidona	623 (100%)	588 (94.4%)	539 (96.5%)	276 (44.3%)	60 (9.6%)	1 (0.2%)
Placebo	624 (100%)	594 (95.2%)	550 (98.1%)	281 (45.0%)	56 (9.0%)	3 (0.5%)



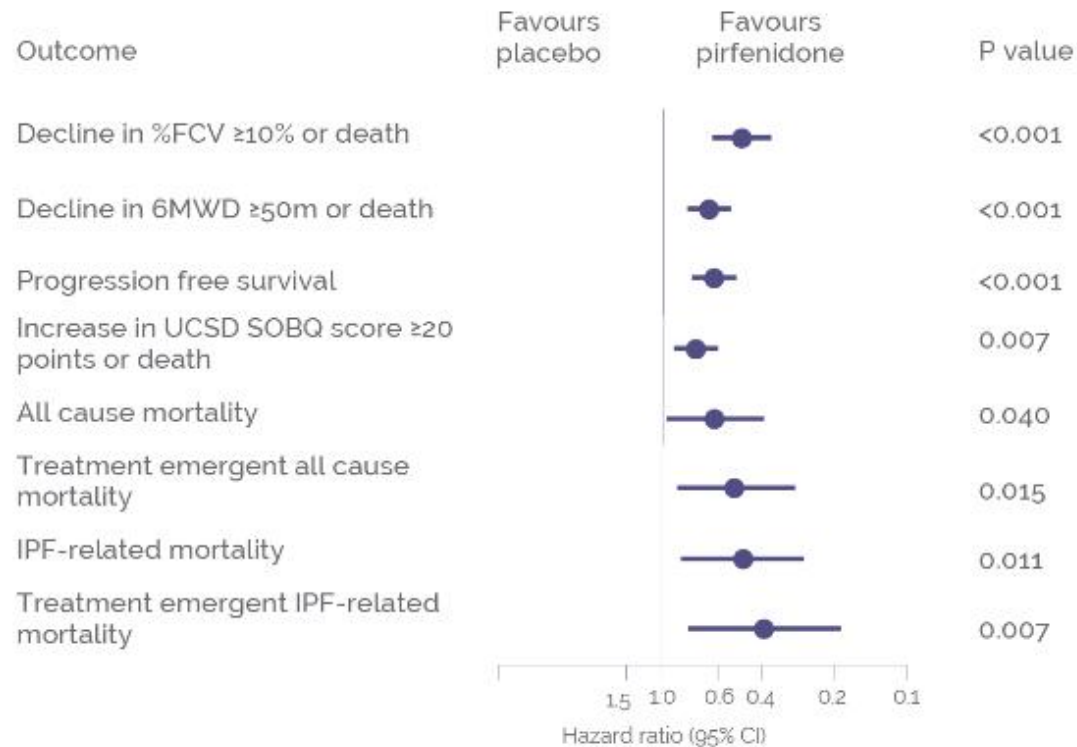
## REFERENCIAS



1. King TE, *et al*. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014;29:370(22):2083-92.
2. Noble P, *et al*. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J* 2016; 47:243-253
3. FDA Center for drug evaluation and research application number: 022535Orig1s000. Medical Review.
4. Nathan S, *et al*. Effect of Pirfenidone on Treatment-Emergent (TE) All-Cause Mortality (ACM) in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF): Pooled Data Analysis From ASCEND and CAPACITY. *ERS* 2015
5. Noble P, *et al*. CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760-1769.
6. Noble P, *et al*. Analysis of Pooled Data From Three Phase 3, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trials Evaluating Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *ATS* 2014. Poster A11.
7. Supplement to: King TE, *et al*. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083-92.
8. du Bois R, *et al*. Six-Minute-Walk Test in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Test Validation and Minimal Clinically Important Difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;Vol 183, pp 1231-1237.
9. du Bois R, *et al*. 6-minute walk distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2014;43:1421-1429.
10. Nathan S, *et al*. Validation of test performance characteristics and minimal clinically important difference of the 6-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine* 2015;109:914e922.
11. Nishiyama O, *et al*. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2008;13:394-399.
12. Supplement to: Noble P, *et al*. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: Analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J* 2016;47:243-253.
13. Nathan, *et al*. Effect of Continued Treatment with Pirfenidone Following a Clinically Meaningful Decline in Percent Predicted Forced Vital Capacity in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *ATS* 2015.
14. Nathan S, *et al*. Effect of Continued Pirfenidone Treatment Following Hospitalization Within the First 6 Months of Therapy—Ad Hoc Analysis From Three Phase 3 Trials in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *ERS* 2015.
15. Lancaster L, *et al*. Safety of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Integrated Analysis of Data From 5 Clinical Trials. *ATS* 2015.
16. Ficha técnica de Esbriet®.
17. Koschel D, *et al*. Real-life experience with pirfenidone: A post-authorisation safety registry (PASSPORT) – Interim analysis. *ERS* 2014.
18. EPAR. CHMP assessment report. Esbriet. EMA/CHMP/115147/2011. 16 Dec 2010.
19. Valery D, *et al*. Comprehensive assessment of the long-term safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2014;19:740-747.
20. Costabel U, *et al*. Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Expert Panel Discussion on the Management of Drug-Related Adverse Events. *Adv Ther* 2014 Apr;31(4):375-91.
21. Hubbard R, *et al*. The Association between Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Vascular Disease. A Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;Vol 178:1257-1261.
22. Izbicki G, *et al*. The prevalence of coronary artery disease in end-stage pulmonary disease: Is pulmonary fibrosis a risk factor? *Respiratory Medicine* 2009;103:1346-1349.
23. Nathan S, *et al*. Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine* 2010;104:1035-1041.
24. King C and Nathan SD. Identification and treatment of comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis and other fibrotic lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:466-473.
25. Tomassetti S, *et al*. The effect of anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis in real life practice. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2013;30(2):121-127.
26. Ficha Técnica Ofev®.



# RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE EFICACIA\* EN LA POBLACIÓN AGRUPADA DE LOS ESTUDIOS ASCEND Y CAPACITY 004 Y 006<sup>12</sup>



6 MWD- 6 minute walk distance; FVC- Forced Vital Capacity, UCSD SOBQ- University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire

\*Week 52 in ASCEND and week 72 in CAPACITY

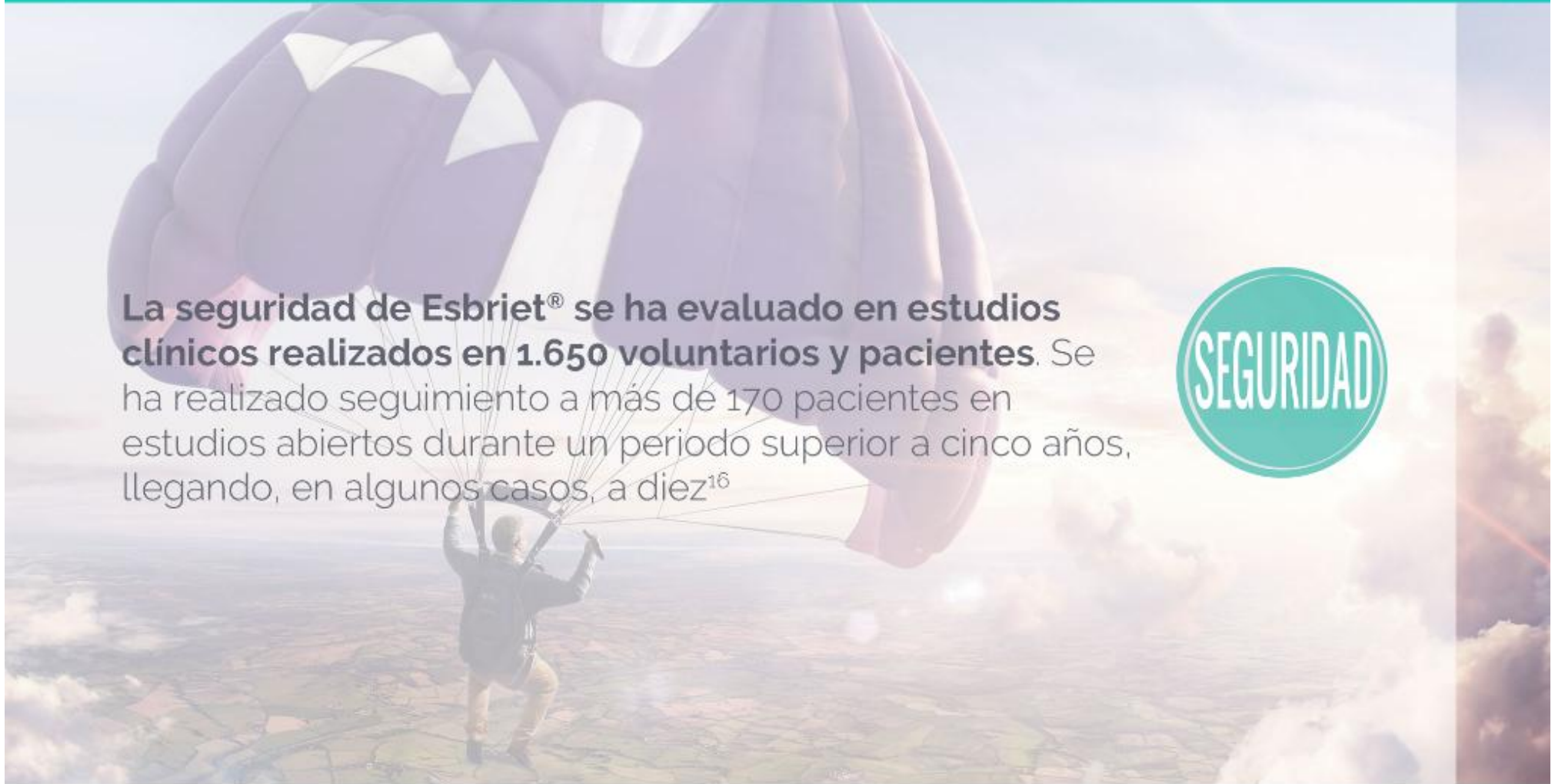






## SEGURIDAD DE ESBRIET®

La seguridad de Esbriet® se ha evaluado en estudios clínicos realizados en 1.650 voluntarios 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<sup>16</sup>



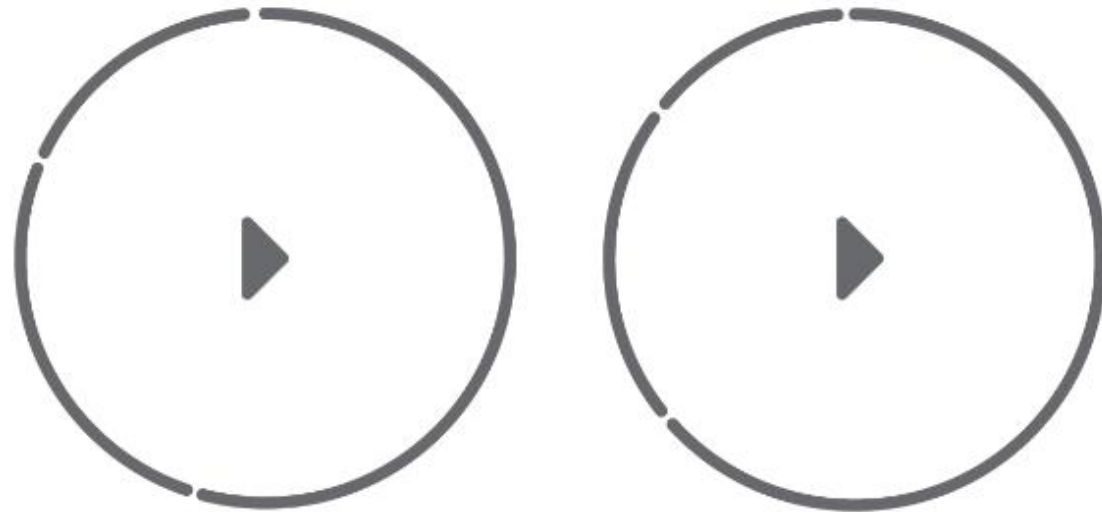


## SEGURIDAD DE ESBRIET®

En un registro de pirfenidona en práctica médica habitual (PASSPORT), se asoció el ajuste de dosis (reducción o interrupción breve del tratamiento) con la continuación de la terapia en pacientes que habían presentado alguna reacción adversa <sup>17</sup>

Influencia de los ajustes de dosis en la disposición del tratamiento <sup>17</sup>

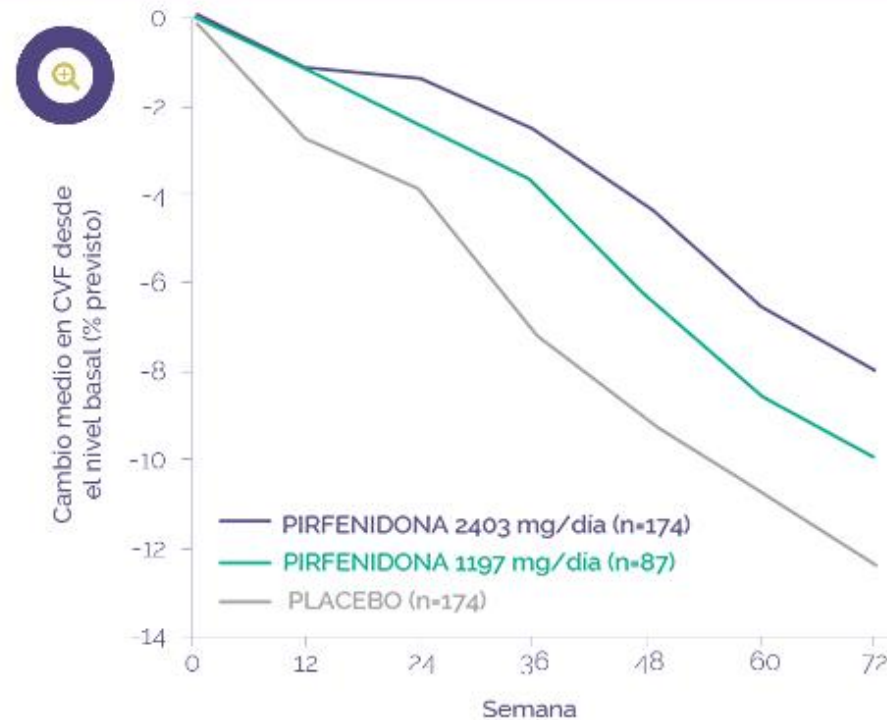
El ajuste de dosis podría facilitar que el paciente no abandone el tratamiento





# ESBRIET® MOSTRÓ UNA CORRELACIÓN DOSIS/EFICACIA<sup>17</sup>

En el estudio CAPACITY 004 se estudiaron 2 dosis de pirfenidona (1197 mg/d y 2043 mg/d) y se observó una **clara correlación dosis-respuesta en el cambio medio en la CVF** desde basal hasta la semana 72<sup>5</sup>





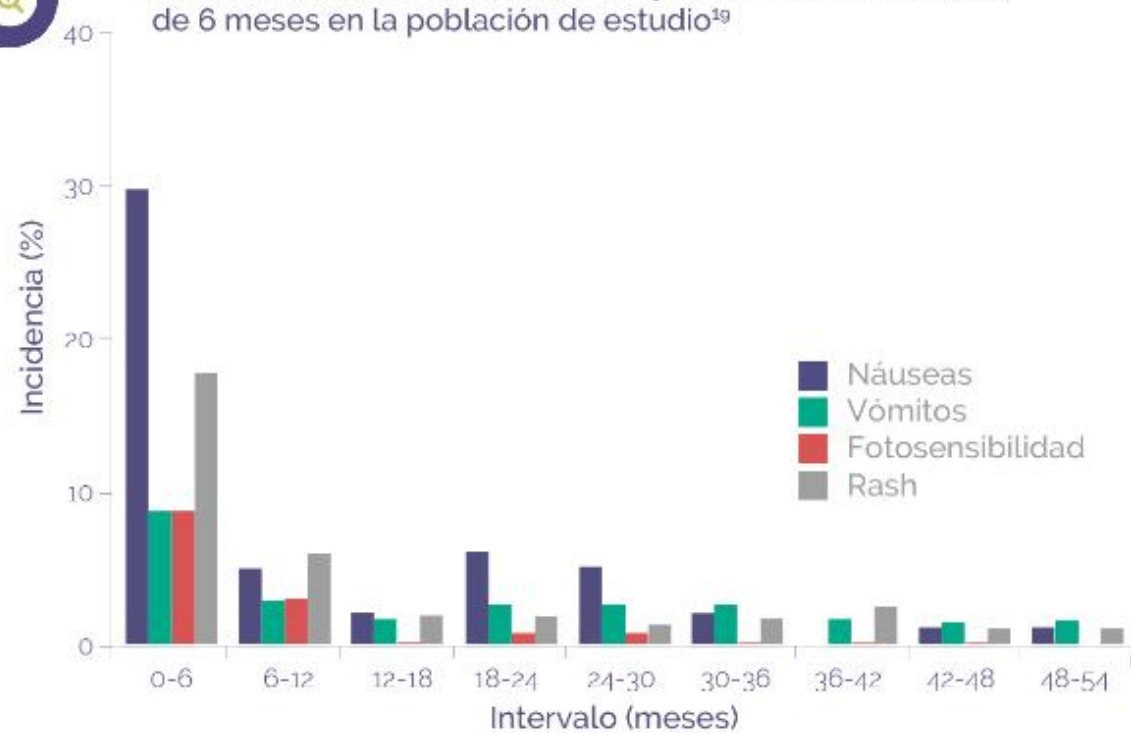


# LAS REACCIONES ADVERSAS MÁS FRECUENTES SE REDUJERON EN EL TIEMPO<sup>14,18</sup>

La experiencia obtenida de los estudios clínicos muestra que las **reacciones adversas** más frecuentemente observadas\* se presentaron **al comienzo del tratamiento y se redujeron en el tiempo**<sup>15,19</sup>



Incidencia reacciones adversas GI y cutáneas en intervalos de 6 meses en la población de estudio<sup>19</sup>

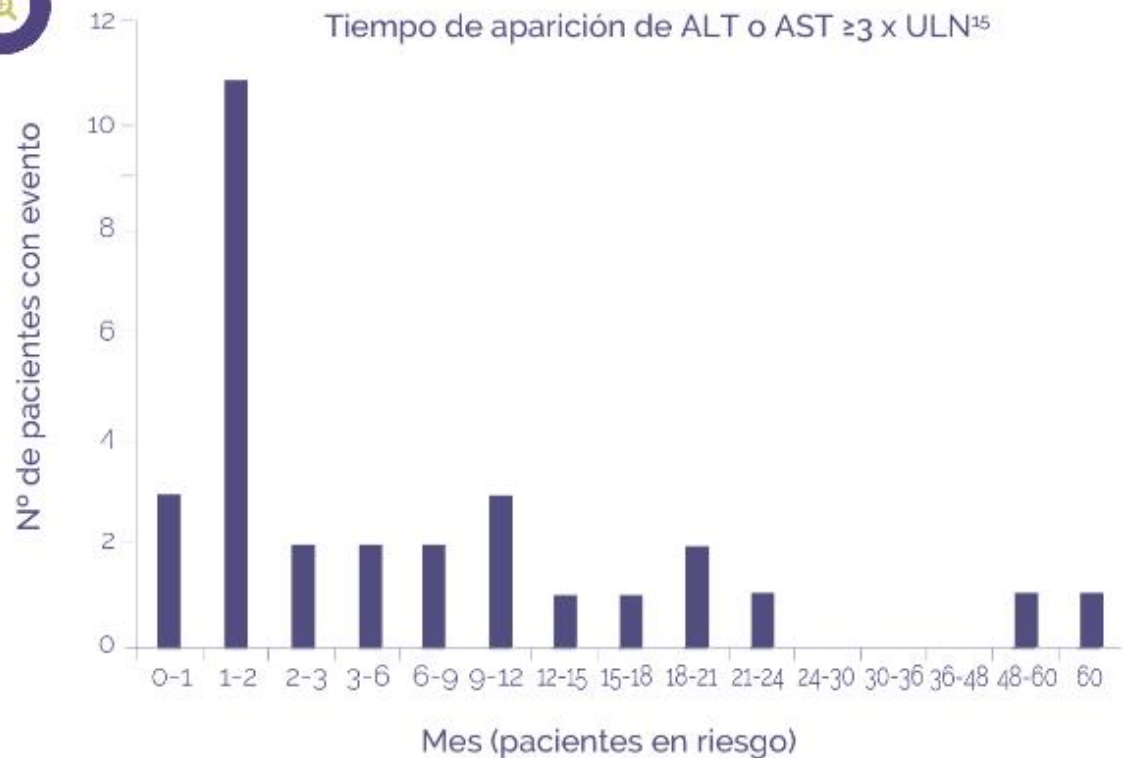


\*Observadas con una frecuencia  $\geq 1,5$  veces respecto a placebo.



# LAS REACCIONES ADVERSAS MÁS FRECUENTES SE REDUJERON EN EL TIEMPO<sup>14,18</sup>

La experiencia obtenida de los estudios clínicos muestra que las **reacciones adversas** más frecuentemente observadas\* se presentaron **al comienzo del tratamiento y se redujeron en el tiempo**<sup>15,19</sup>

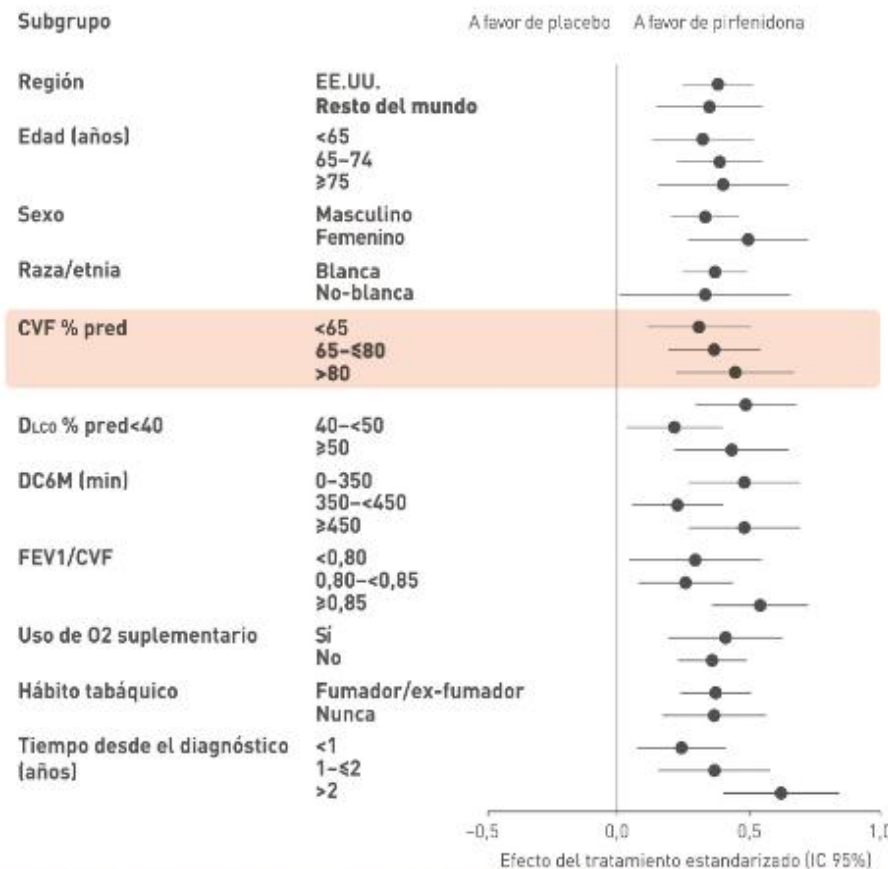


\*Observadas con una frecuencia  $\geq 1,5$  veces respecto a placebo.



# EL ANÁLISIS DE LOS SUBGRUPOS DE PACIENTES CLASIFICADO POR SU VALOR DE CVF

El análisis de los subgrupos de pacientes, clasificado por su valor de CVF, evidenció eficacia de **Esbriet®** en todos ellos incluyendo los estadios tempranos de la enfermedad <sup>2</sup>







# EL ANÁLISIS DE LOS SUBGRUPOS DE PACIENTES CLASIFICADO POR SU VALOR DE CVF

La mayoría de las reacciones adversas gastrointestinales y cutáneas (fotosensibilidad, rash) son **manejables con medidas apropiadas de prevención y educación del paciente**<sup>20</sup>

1

Educación del paciente, prevención de EA y manejo con tratamiento profiláctico



2

Si hay EAs y los síntomas no se resuelven: ajuste de dosis hasta que los síntomas se resuelvan



3

Si los EAs persisten: interrumpir el tratamiento temporalmente



4

Cuando se hayan resuelto los síntomas o se hayan hecho tolerables: re-escalar la dosis lentamente hasta la dosis diaria recomendada según se tolere

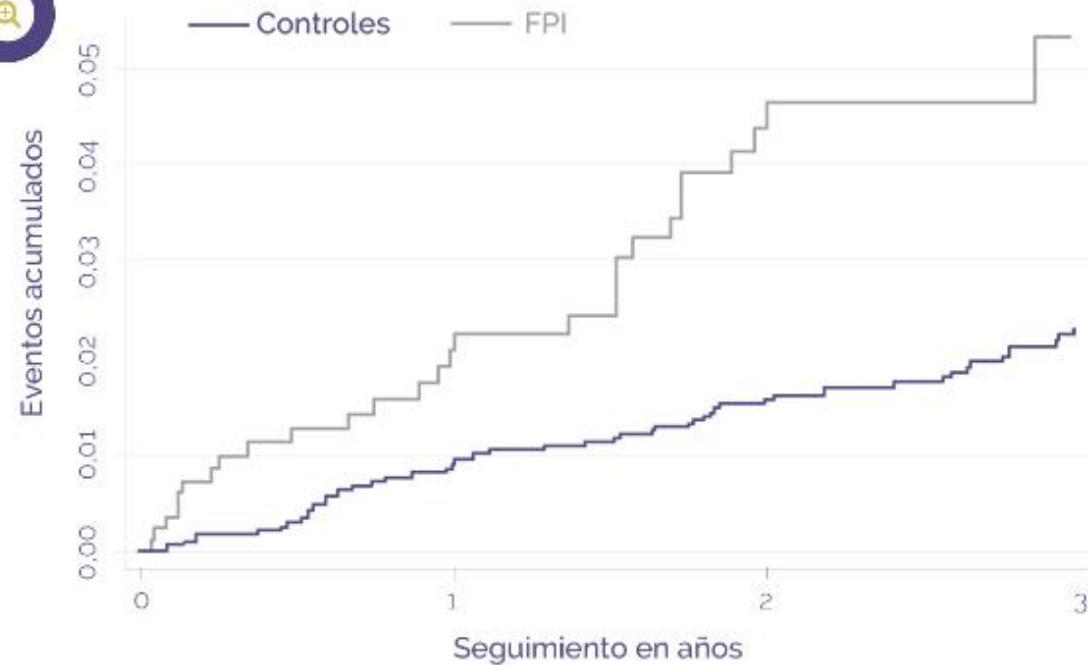




# FPI Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Los **pacientes con FPI** tienen un **riesgo más elevado de tener enfermedad vascular**<sup>21</sup>

Entre el **29-66%** de los **pacientes con FPI** tienen **enfermedad arterial coronaria** como comorbilidad asociada<sup>22,23</sup>



Incidencia acumulada de primer síndrome coronario agudo en personas



## ¿QUÉ PROPORCIÓN DE SUS PACIENTES CON FPI PRESENTA COMORBILIDADES?

Las comorbilidades son comunes en pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales, como la FPI, que pueden contribuir a producir efectos secundarios<sup>24</sup>



De los pacientes con FPI presentan comorbilidades cardiovasculares<sup>23</sup>



De los pacientes en el estudio PASSPORT presentaron comorbilidades cardiovasculares: aún no se han presentado mensajes de seguridad adicionales<sup>17</sup>



De los pacientes con FPI reciben tratamiento anticoagulante<sup>25</sup>





# ¿QUÉ PROPORCIÓN DE SUS PACIENTES CON FPI PRESENTA COMORBILIDADES?

En el apartado de advertencias y precauciones de empleo\* Esbriet® es el único medicamento para la fpi sin...



...advertencias o precauciones en pacientes con elevado rcv<sup>16,26</sup>



...advertencias o precauciones en pacientes con elevado riesgo de sangrado<sup>16,26</sup>



# SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DE ESBRIET®

En las reacciones adversas observadas, **no se han detectado efectos cardiovasculares**<sup>16</sup>

## Reacciones adversas ordenadas por frecuencia y clasificación de órganos del sistema MedDRA

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes	Infeción de las vías respiratorias altas; infección de las vías urinarias
<b>Trastornos de la sangre y sistema linfático</b>	
Raro	Agranulocitosis*
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Poco frecuentes	Angioderma*
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes	Anorexia
Frecuentes	Pérdida de peso, pérdida de apetito
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareo, somnolencia, disgeusia, letargo
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Sofocos
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes	Disnea, tos, tos productiva
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Dispepsia, náuseas, diarrea
Frecuentes	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar de estómago, gastritis, estreñimiento, flatulencia
<b>Trastornos hepatobilares</b>	
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
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad
Frecuentes	Prurito, eritema, sequedad de piel, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes	Mialgia, artralgia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Cansancio
Frecuentes	Astenia, dolor torácico no cardíaco
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	
Frecuentes	Quemaduras solares



\*Identificado a través de farmacovigilancia post - comercialización



**Esbriet**<sup>®</sup>  
pirfenidona  
Expandiendo horizontes en FPI



# Esbriet<sup>®</sup> prolongó la supervivencia libre de progresión<sup>1,2,5</sup>





# ESBRIET® PROLONGÓ LA SLP EN PACIENTES CON FPI<sup>1,2,5</sup>



<sup>1</sup>SLP (Supervivencia Libre de Progresión) definida como muerte o caída de  $\geq 10\%$  de la CVF o disminución distancia  $\geq 50\text{m}$  en TM6M (test de la marcha a los 6 minutos)<sup>2</sup>



# ESBRIET® PROLONGÓ LA SLP EN PACIENTES CON FPI<sup>1,2,5</sup>

En el pool de los estudios  
CAPACITY 004 y 006,

**Esbriet® prolongó la SLP\***

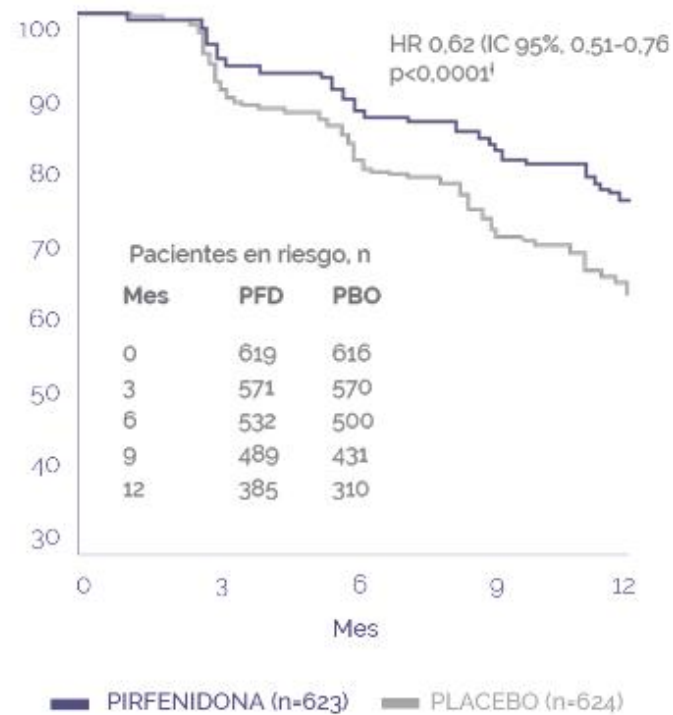
**un 38%** vs. placebo

(HR 0,62, IC 95%, 0,51-0,76,  
p<0,0001)

a **52 semanas**<sup>6</sup>



Población del pool<sup>6</sup>



\*SLP: muerte o caída  $\geq$  10% CVF o disminución  $\geq$  15% Dico<sup>®</sup>; <sup>1</sup>Modelo de regresión de Cox; <sup>†</sup>Test del log-rank



# ESBRIET® PROLONGÓ LA SLP EN PACIENTES CON FPI<sup>1,2,5</sup>



<sup>1</sup>SLP (Supervivencia Libre de Progresión) definida como muerte o caída de  $\geq 10\%$  de la CVF o disminución distancia  $\geq 50\text{m}$  en TM6M (test de la marcha a los 6 minutos)<sup>2</sup>



# Relación del TM6M con la mortalidad y la calidad de vida



TM6M



**Esbriet**  
pirfenidona  
Expandiendo horizontes en FPI



## Relación entre TM6M y el riesgo de mortalidad

El TM6M (Test de la marcha a los 6 minutos) es una determinación clínica útil para medir el estatus de la enfermedad y es un **factor predictivo independiente de mortalidad**<sup>8</sup>





El TM6M < 250m basal se asoció con un incremento de 2 veces en el riesgo de mortalidad a 1 año (HR 2,12, 95% CI, 1,15-3,92, p=0,02) y la reducción de 50m a las 24 semanas se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad de casi 3 veces al año siguiente (HR 2,73, 95% CI 1,60-4,66, p<0,01)<sup>9</sup>

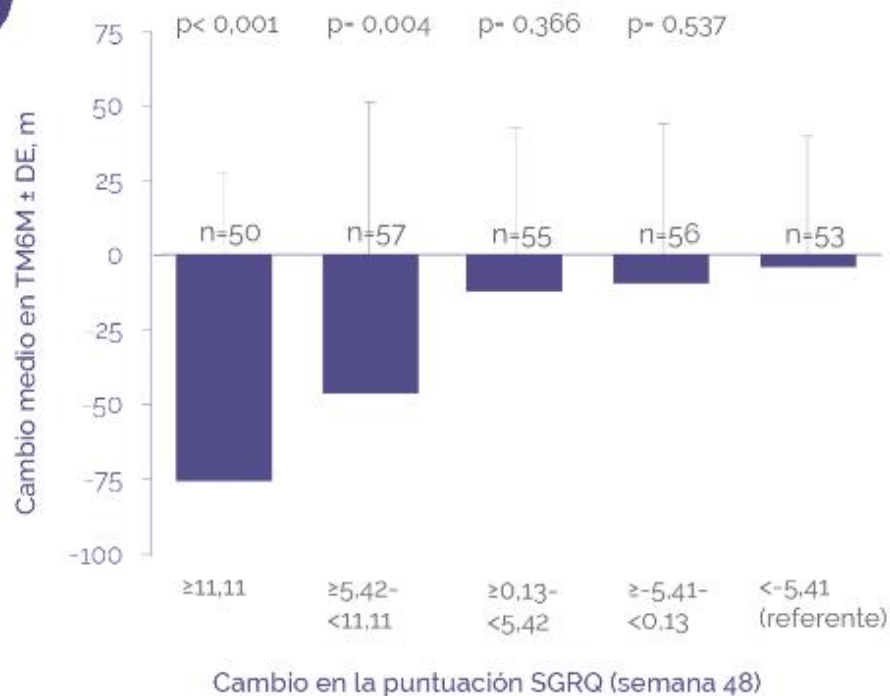






# LA REDUCCIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA MEDIDA POR EL TM6M TUVO UN IMPACTO NEGATIVO EN LA CALIDAD DE VIDA<sup>10,11</sup>

Se observó una **relación entre el TM6M y la calidad de vida relacionada con la salud\*** en los pacientes con FPI<sup>10,11</sup>

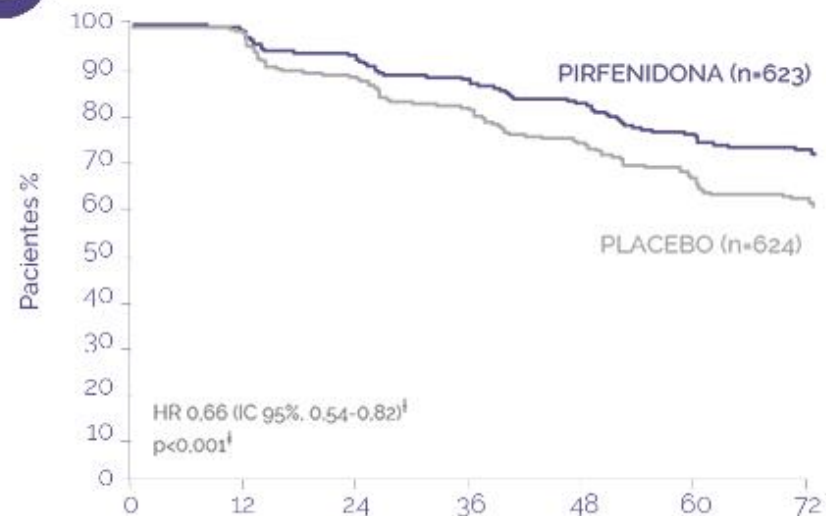


\*Medida mediante el cuestionario SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire)



# ESBRIET® REDUJO EL NÚMERO DE PACIENTES QUE TUVIERON UNA DISMINUCIÓN $\geq 50\text{M}$ EN EL TM6M<sup>2</sup>

En un análisis del pool de los 3 EECC Fase III\*, **Esbriet® redujo un 34%** ( $p < 0,001$ ) la proporción de **pacientes que tuvieron una disminución de  $\geq 50\text{m}$  en el TM6M desde el nivel basal a 72 semanas** frente a placebo<sup>2</sup>



Pacientes en riesgo <sup>1</sup>	Semana						
	0	12	24	36	48	60	72
Pirfenidona	618	611	559	510	473	239	151
Placebo	618	608	529	486	430	216	136

\*ASCEND y CAPACITY 004 y 006

<sup>1</sup>Modelo de regresión de Cox.

<sup>2</sup>Test del log-rank.



# ESBRIET® REDUJO EL NÚMERO DE PACIENTES QUE TUVIERON UNA DISMINUCIÓN $\geq 50M$ EN EL TM6M<sup>2</sup>

En un análisis del pool de los 3 EECC Fase III\*,  
**Esbriet® redujo un**



( $p < 0,001$ ) la proporción de **pacientes que tuvieron una disminución de  $\geq 50m$  en el TM6M desde el nivel basal a 72 semanas frente a placebo<sup>2</sup>**

\*ASCEND y CAPACITY 004 y 006

<sup>1</sup>Modelo de regresión de Cox.

<sup>2</sup>Test del log-rank.