



Facultad de Farmacia
Universidad Complutense de Madrid

TRABAJO DE FIN DE GRADO
**Evaluación de los resultados del
tratamiento con pirfenidona en
pacientes con fibrosis pulmonar
idiopática.**

Autora: Natalia Gil Ramón

DNI: 47232363T

Tutor: Federico Tutau Gómez

Convocatoria: 20 de febrero de 2015

ÍNDICE:

	Página
Resumen.....	3
Introducción y antecedentes.....	4
<i>Fibrosis pulmonar idiopática.....</i>	<i>4</i>
<i>Pirfenidona.....</i>	<i>7</i>
Objetivo.....	12
Material y métodos.....	12
Resultados.....	14
Discusión.....	19
Conclusión.....	20
Bibliografía.....	21
Anexo.....	23

RESUMEN

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una patología grave que carece de tratamiento efectivo hoy en día. Un nuevo fármaco que se está usando para combatirla es la pirfenidona, que ha sido aprobada recientemente (septiembre de 2014) por la AEMyPS, generando nuevas oportunidades a los pacientes con FPI. El objeto de este trabajo es evaluar el progreso de 5 pacientes con FPI que han sido tratados con pirfenidona un mínimo de 8 meses, teniendo datos, en algunos casos, de hasta 24 meses. Se ha observado si la enfermedad ha reducido su progreso y los efectos adversos que haya podido provocar este medicamento. Al final del trabajo se apreció que los efectos adversos habían sido clínicamente poco relevantes y sólo en uno de los casos se tuvo que retirar el tratamiento temporalmente debido a fotosensibilidad. Para evaluar la efectividad del tratamiento se usaron la capacidad vital forzada (FVC) y la difusión libre de oxígeno (DLCO), ambos frenaron su reducción cuando se inició el tratamiento con pirfenidona. En 4 de los 5 pacientes el último dato medido de FVC era mayor que cuando empezaron el tratamiento y uno permaneció con el mismo dato que al inicio; mientras que la DLCO aumentó en 4 de los 5 con respecto al comienzo del tratamiento. Todo lo anterior llevó a concluir que la pirfenidona es una buena opción para los que padecen FPI, pues retrasa el progreso de la enfermedad y carece de efectos adversos graves.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

¿Qué es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI)?

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI), también conocida como alveolitis fibrosante criptogénica, es una enfermedad crónica, progresiva y mortal de etiología desconocida, limitada al pulmón, que se caracteriza porque en el examen histológico del parénquima pulmonar del paciente, se detecta un cuadro histológico de neumonía intersticial usual.

La FPI pertenece a la familia de las neumonías idiopáticas intersticiales (NII) compartiendo con ellas aspectos clínicos, radiológicos, funcionales, con grados variables de inflamación y fibrosis o ambas (1). Las NII se pueden clasificar:

- Neumonía intersticial descamativa (DIP)/ enfermedad intersticial idiopática con bronquiolitis respiratoria.
- Neumonía intersticial aguda (AIP).
- Neumonía intersticial no específica (NSIP).
- Fibrosis pulmonar idiopática (FPI) o neumonía intersticial usual (UIP).
- Neumonía organizante criptogénica (COP).

En el anexo de este trabajo se encuentra una tabla con las características principales de las NII (figura 1).

La FPI es una patología debilitante, caracterizada por una creciente cicatrización de los pulmones, que da lugar a una disnea progresiva y provoca una pérdida irreversible de la función pulmonar. Además produce una alteración restrictiva que se observa en la exploración funcional respiratoria, y un patrón radiológico con alteración pulmonar difusa.

En su evolución puede presentar episodios de exacerbación aguda, cuya definición más aceptada es aquel episodio de deterioro agudo, con significado clínico, de causa no identificada, en un paciente con una FPI subyacente. La incidencia de la FPI con exacerbación aguda oscila entre un 5-19% de pacientes por año, y se estima que en un 47% de los pacientes con FPI presentará un deterioro clínico agudo antes del fallecimiento. Este último dato indica que el curso clínico de la enfermedad no es tan predecible como se creía (2).

El pronóstico es malo y, aunque la evolución de la enfermedad es heterogénea, la media de supervivencia se encuentra entre los 2-5 años.

➤ Epidemiología.

La prevalencia de la FPI se estima entre 3 y 29 casos por cada 100.000 personas. Actualmente entre 80.000 y 111.000 personas padecen FPI en Europa (3) y se estima que cada año se diagnostican 35.000 nuevos casos (1'). La enfermedad tiende a afectar más a hombres (20/100.000 habitantes) que a mujeres (13/100.000 habitantes) (2'). Normalmente afecta a personas de entre 50 y 70 años de edad; la incidencia de 35 a 44 años es de 2,7/100.000, y va aumentando con la edad hasta que a los 75 años es de 175/100.000 (3'). No tiene distribución geográfica característica ni predilección por razas o etnias; sin embargo la mortalidad ajustada por edad parece ser mayor entre la población de raza blanca.

➤ Etiología:

En la actualidad se desconoce el origen de la FPI, sin embargo se puede asumir que hay cierto componente genético, dado que en hasta el 10% de los casos hay antecedentes familiares. En estudios recientes se identificaron mutaciones de la proteína surfactante C (SP-C), de la proteína surfactante A2 (SP-A2) y de la telomerasa en los casos con antecedentes familiares. Hay pacientes con FPI que muestran una longitud de telómeros más corta de lo normal sin tener la mutación en la telomerasa; la disfunción de la telomerasa proporciona una explicación a la prevalencia ligada a la edad que presenta la FPI. Los datos obtenidos a partir de dos vías aparentemente ajenas (estrés del retículo endoplasmático epitelial y la disfunción de la telomerasa) pueden mostrar la patogénesis de la FPI. Los resultados de ese estudio fueron considerados potencialmente predictivos y poseedores de valor en terapéutica (4).

En el desarrollo de la FPI están afectadas la síntesis y la liberación tanto de citocinas proinflamatorias (entre ellas el factor de necrosis tumoral alfa, TNF- α , y la interleucina-1 beta, IL-1 β) como de ciertas proteínas relacionadas con la proliferación de fibroblastos, lo que ocasiona la inflamación crónica del pulmón y el posterior desarrollo irreversible de la fibrosis pulmonar.

Se están investigando los factores de riesgo que pueden hacer a una persona más propensa a desarrollar la FPI, son (2') exposición en el trabajo a polvo metálico o de madera, fumar, infección viral, antecedentes familiares de fibrosis pulmonar.

➤ Síntomas:

Los síntomas de la FPI se manifiestan gradualmente, por lo que según va avanzando la enfermedad se van agravando. Los más frecuentes son: disnea durante o después una actividad física, tos seca espasmódica, dolor torácico ocasionalmente, pérdida de peso, fatiga, dolor de cabeza, somnolencia o confusión, moco oscuro al expectorar, la piel alrededor de las uñas o de la boca está azulada, dedos en palillo de tambor (engrosamiento de la punta de los dedos).

La FPI ha sido también relacionada con situaciones amenazantes para la vida como ataque cardíaco, fallo respiratorio, embolia cerebral, embolismo pulmonar, infección pulmonar y cáncer de pulmón. Comencemos

➤ Diagnóstico:

La FPI tiene síntomas (tos seca, disnea...) y un patrón de cicatrización similar a otras alteraciones pulmonares, por ello puede ser difícil de diagnosticar y, a menudo, se diagnostica después de descartar otras enfermedades.

Se auscultan estertores crepitantes de predominio en bases en el 90% de los pacientes y existen acropaquias en el 50%. El diagnóstico definitivo requiere la evidencia radiológica de un patrón típico de neumonía intersticial usual (NIU) en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y la presencia de patrón histológico de FPI en muestras adecuadas de biopsia pulmonar o ambos (5). Además se hacen pruebas de la función pulmonar (niveles de difusión de CO y la capacidad vital forzada) y exámenes para descartar otras enfermedades del tejido conectivo como la artritis reumatoide, lupus o esclerodermia. La precisión diagnóstica mejora con la valoración multidisciplinar entre clínicos, radiólogos y patólogos expertos.

➤ Tratamiento:

Hasta ahora no existe un tratamiento curativo para la FPI, todos los tratamientos se dirigen a paliar los síntomas y ralentizar la progresión de la enfermedad.

La Sociedad Torácica Americana y la Sociedad Respiratoria Europea han desarrollado diversas estrategias de tratamiento a seguir para la FPI, una de ellas consiste en:

Fármacos corticosteroides (Ej: prednisona) + fármaco supresor de la respuesta inmunitaria (azatioprina o ciclofosfamida).

Estos fármacos pueden ocasionar efectos adversos de menor o mayor gravedad.

Los datos preliminares del estudio (PANTHER-IPF) (6), en el que se pretende evaluar la eficacia y seguridad de estos tratamientos clásicos en la FPI, parecen indicar que los pacientes que estaban en tratamiento con la combinación prednisona-azatioprina-N-acetilcisteína presentan un incremento en el riesgo de muerte (8 vs. 1, $p=0,01$) y de hospitalizaciones (23 vs. 7, $p<0.001$) comparado con placebo. A la vista de estos resultados, la utilización de estos fármacos en el paciente no parece recomendable y se recomienda el uso de alternativas para evitar la progresión de esta enfermedad.

Por otro lado también puede ser útil el empleo de medidas no farmacológicas para mejorar la calidad de vida de los pacientes y el curso de la enfermedad. Entre estas medidas adicionales se incluyen: dejar de fumar, asistir a programas de rehabilitación pulmonar, mantener un peso normal ayudándose de una dieta equilibrada (para ahorrar el sobreesfuerzo que supone a los pulmones el peso extra) y vacunarse de neumococo y de la gripe para prevenir infecciones del tracto respiratorio (4').

Otra opción para el tratamiento de la FPI es el trasplante de pulmón. El trasplante pulmonar ha sido considerado desde hace dos décadas como la mejor posibilidad de alargar la vida y de incrementar la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida de estos pacientes (7) y (8).

Este procedimiento no se suele ser la primera opción por tratarse del procedimiento más agresivo, y porque la mayoría de pacientes que sufren FPI ya no son subsidiarios del trasplante pulmonar debido a su edad (mayores de 65 años), y/o por la falta de donantes de pulmón compatibles.

Desde el 1 de septiembre de 2014 hay comercializado en España un nuevo fármaco para el tratamiento de la FPI, la pirfenidona, objeto de estudio de este trabajo.

Pirfenidona¹ (Esbriet®)



¹ Se adjunta prospecto en el anexo (Figura 2).

La pirfenidona está indicada en adultos para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática leve a moderada. (5')

1. Mecanismo de acción:

No se conoce a ciencia cierta el mecanismo de acción de la pirfenidona, pero se ha demostrado que reduce la producción de fibroblastos y otras sustancias que participan en la formación del tejido fibroso duro durante el proceso de reparación de los tejidos del organismo, lo que retrasa la progresión de la FPI.

2. Estudios de eficacia y seguridad:

La eficacia y seguridad de la pirfenidona en FPI se ha evaluado en diferentes estudios entre los que destacan:

2.1. Estudio de fase III (ASCEND) todavía no publicado (9):

Se compara la pirfenidona vs. Placebo en pacientes con la FPI. La variable principal del estudio es la reducción de la progresión de la enfermedad medida por la variación (disminución) en el porcentaje de la FVC² en el basal, comparado con el de la semana 52 del tratamiento. Otras variables incluidas en el estudio son el cambio en la puntuación obtenida en la prueba de la marcha de los 6 minutos (PM6M) y la supervivencia libre de progresión.

En el estudio se consideró la magnitud del efecto de la pirfenidona comparando la proporción de pacientes con pirfenidona y los pacientes con placebo que experimentaban un cambio clínicamente significativo o morían. Un descenso del 10% en la FVC de un paciente se considera clínicamente significativo y se correlaciona fuertemente con la mortalidad. En la semana 52, 16,5% de los pacientes en tratamiento con pirfenidona experimentaron un descenso del 10% o más en la FVC, comparado con el 31,8% en el grupo placebo, representando una reducción del 47,9% en la proporción de pacientes que sufrieron una significativa caída de FVC o muerte. Además, en la semana 52, el 22,7% de los pacientes en el grupo de pirfenidona no experimentaron caída en la FVC, comparado con el 9,7% en el grupo placebo, representando un incremento en el 132,5% en la proporción de pacientes cuya FVC no descendió entre el basal y la semana 52.

² FVC o Capacidad Vital Forzada es el máximo volumen de aire expirado, con el máximo esfuerzo posible, partiendo de una inspiración máxima. Se expresa como volumen en ml y se considera normal cuando es mayor del 80% de su valor teórico.

2.2 Estudios pivotaes de fase III (PIPF-004 y PIPF-6) (6^o):

La eficacia de la pirfenidona se comparó con el placebo en un total de 779 pacientes con FPI. En ambos estudios se administró el tratamiento 3 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 capacidad vital forzada (FVC) esperada entre el momento basal y la semana 72. En el estudio PIPF-004, la FVC se redujo significativamente menos entre el basal y la semana 72 del tratamiento en los pacientes que recibieron pirfenidona. En este estudio se observó también que la pirfenidona es más eficaz en la dosis más alta.

En el estudio PIPF-006, el tratamiento experimental (pirfenidona) no redujo menos el porcentaje de la FVC esperada entre el momento basal y la semana 72 comparado con el placebo. Ahora bien, el tratamiento con pirfenidona si redujo menos la FVC entre el momento basal y las semanas 24, 36 y 48 de tratamiento (estas diferencias fueron significativas). En el 23% de los pacientes que recibieron pirfenidona y en el 27% de los que recibieron placebo, la FVC se redujo más del 10% en la semana 72.

Los resultados obtenidos con las dosis más altas en el primer estudio, combinados con los resultados del segundo estudio (realizado con la misma dosis), demostraron que la reducción media de la FVC fue del 8,5% en los pacientes tratados con pirfenidona en comparación con los tratados con placebo. En el análisis combinado de la supervivencia en los estudios PIPF-004 y PIPF-006, la tasa de mortalidad en el grupo que recibió 2.403mg/día de pirfenidona fue de 7,8% comparado con el 9,8% en el grupo que recibió placebo (RRI 0,77 [IC95%: 0,47 – 1,28]).

En cuanto a la seguridad en PIPF-004 y PIPF-006: Son los estudios que proporcionan más datos sobre la seguridad de la pirfenidona a dosis empleadas en la terapéutica (2403mg/día). En los dos estudios se expusieron a 345 pacientes a la pirfenidona y 347 pacientes al placebo, durante los cuales la pirfenidona

demonstró ser segura y bien tolerada en general basándose en los siguientes resultados³:

- Los efectos adversos fueron, en general, de media a moderada intensidad, sin complicaciones, reversibles y sin consecuencias clínicas significativas. Estaban relacionados con la tolerabilidad más que con la morbilidad.
- La tasa de abandono del tratamiento debido a los efectos adversos fue un 6% superior en el grupo con pirfenidona.
- Los efectos adversos serios se pueden comparar en los grupos de tratamiento⁴.

De acuerdo con los estudios, los efectos adversos son fácilmente monitorizados, normalmente reversibles y no letales. El uso de medidas para mejorar la tolerancia (como la escalada de dosis en las 2 primeras semanas del tratamiento y la toma con alimentos), al igual que la identificación y el manejo sintomático de la intolerancia, permitirán el uso crónico de la pirfenidona en la mayoría de los pacientes con FPI.

En resumen, los distintos estudios muestran que la pirfenidona es más eficaz que el placebo, en retrasar el progreso de la enfermedad, que es más eficaz a dosis más altas y con un adecuado perfil de seguridad.

3. Decisiones adoptadas por agencias internacionales:

3.1. Guía NICE:

En marzo de 2013 el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE) publicó un informe, basándose en los estudios publicados, que recomienda la utilización de pirfenidona en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática con una FVC entre el 50% y el 80%. También recomienda la suspensión del tratamiento si la FVC desciende un 10% o más en un periodo igual o inferior a 12 meses durante el tratamiento con el fármaco.

3.2. Nomenclator de Medicamentos del Ministerio de Sanidad:

En septiembre de 2014 la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMyPS) aprobó el medicamento Esbriet® (pirfenidona) en España para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada,

³ Tabla con la comparación de los efectos adversos en los distintos grupos de tratamiento en el anexo (Figura 3).

⁴ Tabla con efectos adversos más comunes en anexo (Figura 4).

limitando la prescripción del mismo al subgrupo de pacientes que de acuerdo con los resultados de los ensayos clínicos, puedan beneficiarse más del tratamiento, que se corresponden con aquellos que presentan una capacidad vital forzada entre 50% y 80%.

4. Posología:

Una vez iniciado el tratamiento, se debe aumentar gradualmente la dosis durante un período de 14 días. La dosis diaria recomendada de pirfenidona 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.

5. Efectos adversos:

Entre los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con pirfenidona detectados cabe destacar: Efectos gastrointestinales (nauseas, vómitos, diarrea, dispepsia), reacciones de fotosensibilidad (imprescindible protección solar cutánea y ocular) y elevación de enzimas hepáticas, que generalmente se resuelve con la reducción de las dosis de pirfenidona o con la retirada temporal del fármaco.

La pirfenidona es un medicamento de uso hospitalario, cuyo uso está restringido exclusivamente al ámbito hospitalario y se distingue con la inicial H colocada junto al código nacional. En la caja también se puede encontrar este símbolo ▼, que significa que este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.

Dado que el número de pacientes afectados por la FPI es escaso, esta enfermedad se considera “rara”, y la pirfenidona fue designada medicamento huérfano el 16 de noviembre del 2004. La designación de huérfano significa que se va a usar para tratar enfermedades debilitantes crónicas o que amenazan a la vida que no afectan a más de 5 personas por cada 10.000 personas en la unión europea, o que es un medicamento, que por razones económicas no se va a desarrollar a menos que haya incentivos.

El tratamiento con pirfenidona debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la FPI; además se tienen que hacer pruebas de la función hepática antes del tratamiento y de forma regular durante el mismo.

OBJETIVO:

Evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con pirfenidona en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática del Hospital Universitario del Henares.

METODOLOGÍA:

La información sobre los pacientes y los resultados de las pruebas efectuadas se obtuvieron de la consulta de las historias clínicas electrónicas del programa Selene. Los parámetros que se usan para medir la eficacia del fármaco son la difusión libre de CO y la capacidad vital forzada:

Difusión libre de CO (DLCO):

La prueba de difusión pulmonar es un examen que mide la eficacia del intercambio de gases en los pulmones. Consiste en que el paciente inspire un gas traza, contenga la respiración 10 segundos y luego lo expulse rápidamente; después se analiza cuanta cantidad del gas traza se ha absorbido durante la respiración.

En las tablas se recoge el porcentaje de DLCO sobre el valor teórico de DLCO que es el 100%. Éste es diferente para cada persona y se calcula automáticamente al introducir los datos de edad, sexo, talla, peso y raza en el instrumento de medida.

Capacidad vital forzada (FVC):

Como se ha indicado anteriormente, es el máximo volumen de aire expirado, con el máximo esfuerzo posible, partiendo de una inspiración máxima. Se expresa como volumen en ml y se considera normal cuando es mayor del 80% de su valor teórico. En las tablas aparece el porcentaje sobre el valor teórico de la FVC, que se calcula teniendo en cuenta los mismos parámetros que para calcular el de DLCO.

Ambos parámetros van a tender a disminuir durante el transcurso de la enfermedad; teniendo en cuenta los estudios, lo que se espera de la pirfenidona es que el progreso de la enfermedad sea más lento; es decir, que se produzca una reducción en la caída de los parámetros de medida de la función pulmonar, FVC y DLCO.

Dado que la FPI es una enfermedad rara, contar con 5 pacientes en los que observar los efectos del fármaco es excepcional, a esto se le añade que estas personas ya llevan cierto tiempo con el tratamiento y se puede observar la evolución. Los pacientes recibieron el tratamiento con pirfenidona a través de una solicitud de uso compasivo, ya

que estaba pendiente de autorizarse en España y los pacientes a los que se les daba no estaban dentro de ningún ensayo clínico.

○ Evaluación de seguridad:

Durante todo el tratamiento con la pirfenidona los pacientes están monitorizados y acuden a revisiones periódicas en las que se les entrevista y se detectan los efectos adversos que pueden haber sufrido. Se evalúa la presencia de efectos adversos y la gravedad de los mismos.

○ Evaluación de la efectividad:

Para evaluar la eficacia se estudian los datos de DLCO y de FVC a los 4 meses del tratamiento con pirfenidona, a los 8 meses y a los 12 meses del comienzo del tratamiento. Para ver el efecto de la pirfenidona se tienen en cuenta los datos del periodo anterior al inicio del tratamiento, para poder observar el enlentecimiento del progreso de la enfermedad. Por otro lado, con ayuda de un estudio (10) se han conseguido datos de la pérdida de la FVC, de los pacientes tratados con placebo, con respecto al valor basal en ensayos clínicos de distintos medicamentos para tratar la FPI⁵. Se muestran las tasas medias de FVC encontradas en las ramas de placebo de ensayos clínicos con pacientes de FPI. Los datos se han sacado de ensayos con pirfenidona (11), (12), imanitib (13), interferon γ -1b (14), etanercept (15), bosentan (16) y N-acetilcisteína (17). Con esos datos se hizo una regresión lineal en la que se extrapolaron los tiempos estudiados y se obtuvieron las variaciones de la FVC que presentaría un paciente placebo teórico.

Al no disponer de valores del mismo estilo para el parámetro de difusión libre de CO, en estos datos se pondrá especial atención a la trayectoria que tenían los pacientes antes de comenzar con el tratamiento y se asumirá que seguirían en la misma línea durante el tiempo en el que están con pirfenidona. De ese modo se compararán los resultados obtenidos con pirfenidona con respecto a los que habrían obtenido de no haber comenzado el tratamiento.

De acuerdo con los datos que se obtengan se podrá determinar la eficacia y la seguridad del tratamiento sobre los pacientes con FPI tratados con pirfenidona en el Hospital Universitario del Henares.

⁵ En anexo gráfica del estudio y tablas con los datos extrapolados (Figuras 5,6 y 7).

RESULTADOS:

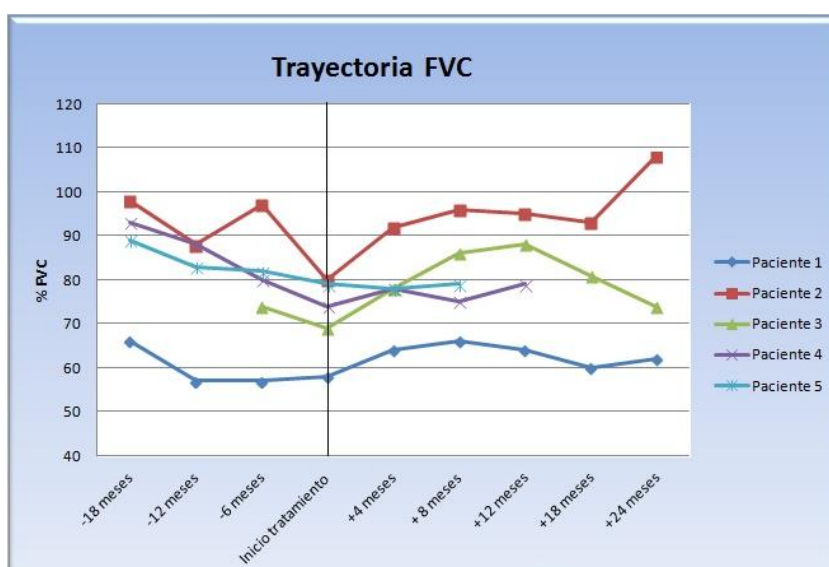
Datos de FVC: Se han separado en dos tablas los datos de la FVC previa al tratamiento y durante el tratamiento con pirfenidona.

FVC en mL y % previo al tratamiento			
Paciente	-18 meses	-12 meses	-6 meses
1	2840 (66%)	2590 (57%)	2600 (57%)
2	3170 (98%)	2980 (88%)	3230 (97%)
3	6	6	2780 (74%)
4	2110 (93%)	1980 (88%)	1770 (80%)
5	2220 (89%)	2040 (83%)	1990 (82%)

Tabla1. Datos de FVC previo a tratamiento. Elaboración propia.

FVC en mL y en % durante el tratamiento						
Paciente	Inicio tratamiento	+4 meses	+ 8 meses	+12 meses	+18 meses	+24 meses
1	2620 (58%)	2650 (64%)	2720 (66%)	2660 (64%)	2470 (60%)	2570 (62%)
2	2580 (80%)	2970 (92%)	3090 (96%)	3070 (95%)	2960 (93%)	3420 (108%)
3	2600 (69%)	2920 (78%)	3200 (86%)	3225 (88%)	3000 (81%)	2720 (74%)
4	1640 (74%)	1730 (78%)	1640 (75%)	1730 (79%)	7	7
5	1910 (79%)	1880 (78%)	1910 (79%)	7	7	7

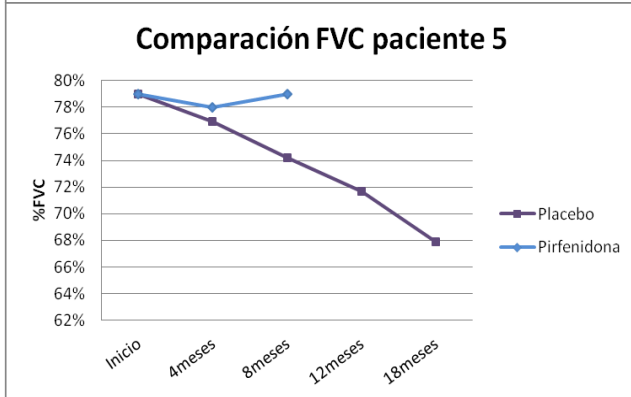
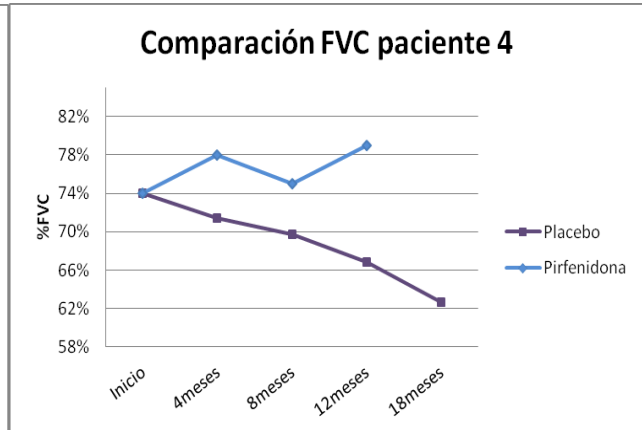
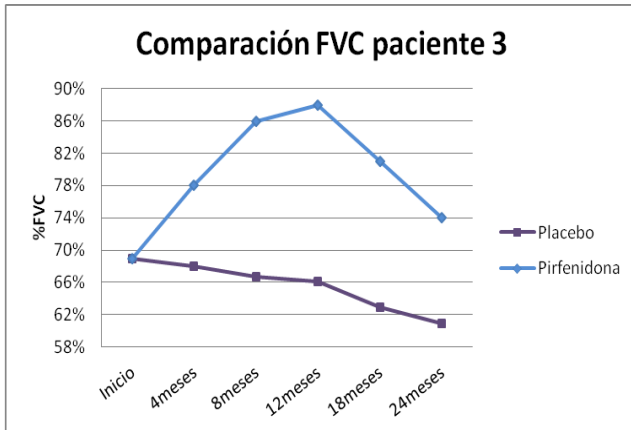
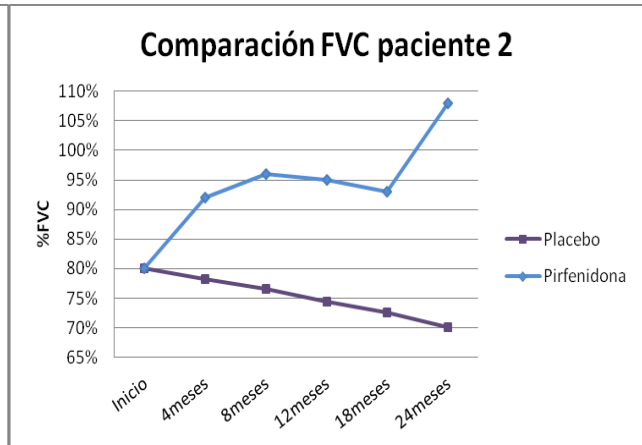
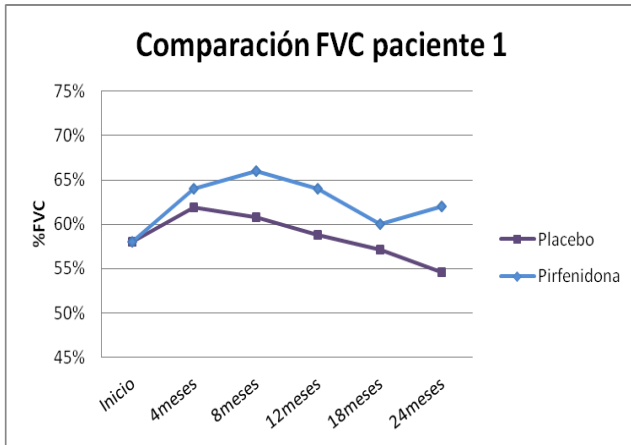
Tabla 2. Datos de FVC desde el inicio del tratamiento. Elaboración propia.



Gráfica 1. Representación de la evolución de los datos de FVC a través del tiempo. Elaboración propia.

⁶ No hay datos de este paciente anteriores a los 6 meses previos al tratamiento.

⁷ Aún no se disponen de los datos, pues aún no han pasado esos meses desde que los pacientes comenzaron el tratamiento.



Gráficas 2-6 de resultados de FVC en pacientes tratados con pirfenidona comparados con los datos del placebo teórico. Elaboración propia.

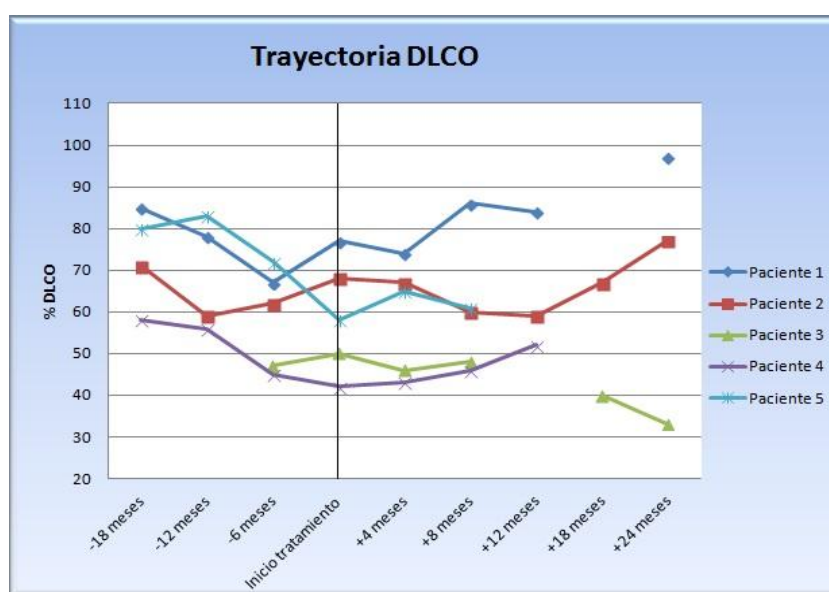
Datos de DLCO:

DLCO en % previo al tratamiento			
Paciente	-18 meses	-12 meses	-6 meses
1	85	78	67
2	71	59	62
3	6	6	47
4	58	56	45
5	80	83	72

Tabla 3. Datos de DLCO previos al tratamiento. Elaboración propia.

DLCO en % durante el tratamiento						
Paciente	Inicio tratamiento	+4 meses	+8 meses	+12 meses	+18 meses	+24 meses
1	77	74	86	84	No dato	97
2	68	67	60	59	67	77
3	50	46	48	No dato	40	33
4	42	43	46	52	8	8
5	58	65	61	8	8	8

Tabla 4. Datos de DLCO desde el inicio del tratamiento. Elaboración propia.



Gráfica 7. Representación de la evolución de los datos de DLCO a través del tiempo. Elaboración propia.

Comentarios acerca de la evolución clínica de cada paciente:

Paciente 1 (70 años): Se le diagnosticó por biopsia pulmonar tras presentarse tos seca y disnea de moderados esfuerzos (grado II de MRC⁹) con disminución de la FVC. Dos años y 10 meses después de empezar con la pirfenidona está estable, y si sigue así el clínico valorará suspender el tratamiento en la próxima revisión y seguir vigilando la enfermedad.

⁸ Aún no se disponen de los datos, pues aún no han pasado esos meses desde que los pacientes comenzaron el tratamiento.

⁹ Escala de la disnea propuesta por el Medical Research Council. Consta de 5 grados que van de menor a mayor gravedad.

Resultados FVC: Se observa un notable aumento de la FVC durante el inicio del tratamiento, seguido a partir del mes 8, de una caída hasta el mes 24 en el que vuelve a aumentar ligeramente. Se estabiliza en torno a valores 4 puntos superiores a los basales.

Resultados DLCO: Se observa que sigue habiendo caída de la difusión de CO hasta los 4 meses después del inicio del tratamiento; a los 8 meses sin embargo, aumenta el valor hasta niveles que no se alcanzaban desde 26 meses antes, para después disminuir ligeramente, siempre manteniendo el valor por encima del valor basal.

Otros tratamientos relacionados con la FPI: Toma aerosoles y Symbicort® para mejorar la disnea.

Paciente 2 (73 años): Tras 24 meses de tratamiento el clínico observa que presenta mejoría progresiva con la pirfenidona y le retiran los corticoides que se le administraban también para la FPI.

Resultados FVC: Los datos reflejan una mejoría paulatina de la FVC hasta llegar en el mes 24 después de empezar el tratamiento, a estar 28 puntos por encima del valor inicial.

Resultados DLCO: Se observa un descenso de la DLCO durante el primer año, cae 9 puntos, sin embargo al continuar con el tratamiento alcanza un dato superior al que tenía 18 meses antes de empezar el tratamiento.

Paciente 3 (66 años): No ha presentado reacciones adversas significativas, ha sido aceptado para el trasplante bipulmonar y está pendiente de entrar en la lista de espera.

Resultados FVC: La FVC va mejorando hasta llegar a un pico de 88% a los 12 meses de haber iniciado el tratamiento. Después los datos disminuyen hasta que, a los 24 meses, la FVC desciende hasta 74%; dato superior al inicial en 5 puntos.

Resultados DLCO: Los valores disminuyen con respecto a la situación basal, aunque hay un pequeño aumento a los 8 meses, la DLCO sigue disminuyendo después hasta quedar 17 puntos por debajo del valor inicial.

Otros tratamientos relacionados con la FPI: Suplemento de oxígeno.

Paciente 4 (63 años): Se le diagnosticó por una biopsia pulmonar y con una clínica de disnea de grado I de la MRC. Al empeorar el clínico solicitó el tratamiento con pirfenidona por uso compasivo, a los 6 meses se le redujo la pauta a 2 cápsulas cada 8 horas para evitar efectos secundarios.

Resultados FVC: Los datos aumentan con respecto al basal y quedan estables en torno al 77%, 3 puntos por encima de la situación inicial.

Resultados DLCO: Los valores de DLCO van aumentando ligeramente a medida que avanzan los meses; el último dato del que se dispone es 10 puntos superior al dato basal.

Otros tratamientos relacionados con la FPI: Tomó prednisona 30 mg en pauta descendente cuando se le diagnosticó una infección pulmonar (junto con antibióticos y mucolíticos).

Paciente 5 (60años): Nueve meses después de empezar con la pirfenidona se le suspendió el tratamiento por fotosensibilidad con exantemas en brazos y prurito. Durante el periodo sin pirfenidona se le prescribió Ebastel para tratar la urticaria y Dacortin para aumentar el efecto del Ebastel y tratar la FPI.

Después de esta reacción adversa retoma el tratamiento de pirfenidona con 1 cápsula cada 8 horas y continúa con la escalada terapéutica hasta 3 cápsulas cada 8 horas.

Resultados FVC: Tras 8 meses de tratamiento se observa un mantenimiento de la FVC.

Resultados DLCO: Se observa un aumento notable a los 4 meses, seguido de un descenso ligero hasta los 8 meses. El valor de los 8 meses es 3 puntos superior al inicial.

Resultados de reacciones adversas:

Paciente	Efectos adversos
1	Mareos
2	Rash
3	Ninguno
4	Gastrointestinales
5	Fotosensibilidad

Tabla 5. Resumen de reacciones adversas mostradas por los pacientes al ser tratados con pirfenidona. Elaboración propia.

De los cinco pacientes sólo uno ha interrumpido el tratamiento durante un tiempo debido a reacciones adversas.

DISCUSIÓN¹⁰

Teniendo en cuenta los datos recogidos de los historiales de los pacientes tratados con pirfenidona cabe destacar que, antes de iniciar el tratamiento, tanto la DLCO como la FVC de todos los pacientes iban descendiendo progresivamente.

Al avanzar con el tratamiento la FVC aumenta con respecto a la inicial; el fármaco no sólo ha ralentizado el progreso de la enfermedad, sino que también ha conseguido mejorar la situación de los pacientes a medio plazo. Se observa que, en general, es a los 12 meses cuando los pacientes presentan el mejor dato de FVC; a partir de ese punto solo se disponen de datos de 3 pacientes a los 24 meses: En el paciente 1 la FVC se estabiliza, en el 2 sigue mejorando y en el 3 disminuye 14 puntos con respecto al pico de los 12 meses (aunque sigue estando por encima del valor basal lleva una trayectoria descendente, signo de que la enfermedad está progresando). Los resultados son heterogéneos a partir del mes 12 y habría que esperar a ver qué sucede con el resto de pacientes.

Al observar los datos de los pacientes tratados con pirfenidona comparados con los datos del placebo teórico se observa que las trayectorias son muy distintas. En todos los casos (tablas 2 – 6) los porcentajes de FVC son mejores que los teóricos, signo de que el tratamiento está siendo positivo para los pacientes.

El efecto de la pirfenidona en la DLCO parece menos importante que el que tiene sobre la FVC. En tres de los pacientes la DLCO mejora aunque presenta altibajos en su trayectoria; en otro caso la DLCO se estabiliza, y hay un último caso (paciente 3) en el que la DLCO tiene un patrón descendente, y no parece afectarle la pirfenidona pues su DLCO ha estado todo el tiempo por debajo del valor basal. Teniendo todo en cuenta, se considera satisfactorio que en cuatro de cinco casos se haya conseguido estabilizar o mejorar la DLCO.

Atendiendo a la seguridad que ha presentado la pirfenidona en estos pacientes hay que destacar al paciente 5 que tuvo que interrumpir la medicación debido a la fotosensibilidad desatada por el fármaco y el paciente 4 tuvo que reducir su dosis diaria a 2 cápsulas cada 8 horas para evitar efectos secundarios. Al ser reacciones leves se puede considerar que es seguro pero no hay que descuidar la monitorización pues puede ser preciso interrumpir el tratamiento o cambiar la dosis.

¹⁰ Nótese que no todos los pacientes llevan el mismo tiempo con el tratamiento, de modo que hay tiempos en los que se disponen de menos datos.

Se considera que la pirfenidona es razonablemente eficaz en lo que concierne a evitar la reducción de la DLCO en estos pacientes y con los datos de los que se dispone en la actualidad, cabe afirmar que, no solo impide que siga disminuyendo la FVC sino que a medio plazo, la mejora en estos pacientes con FPI.

Parece tener un perfil de seguridad medio, sin provocar graves daños a los pacientes pero presentando en cuatro de cinco pacientes reacciones adversas.

CONCLUSIONES:

A la vista de los resultados, la pirfenidona parece una opción prometedora para el tratamiento de una patología que a día de hoy no tiene una cura eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

Revista:

1. Galleguillos F, Alvear G , Pastora M , Ramirez V y Glasinovich V. Fibrosis pulmonar idiopática. *Clínica y Ciencia* vol. 1 N° 3, Diciembre 2001.
2. Valle Vázquez, José Manuel; Álvarez Dobaño José Manuel; González Barcala, Francisco Javier; Valdés Cuadrado, Luis. Exacerbaciones agudas de la fibrosis pulmonar idiopática. *Medicina Clínica*, ISSN 002507753, Volumen 136, número 9, pp. 403-407.
3. Meltzer EB, Noble PW, Orphanet J. *Rare Dis* 2008; 3:822; e Hodgson U *et al.* *Thorax* 2002; 57:338342.
4. Garcia CK. Idiopathic pulmonary fibrosis: update on genetic discoveries. *Proc Am Thorac Soc.* 2011 May; 8 (2):158-62. Doi: 10.1513/pats.201008-056MS.
5. J. Ancochea Bermúdez, T. Alonso Pérez, M.V. Somiedo Gutiérrez, C. Valenzuela; Enfermedades respiratorias (II): Enfermedades intersticiales pulmonares Fibrosis pulmonar idiopática. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* Volume 11, Issue 64, October 2014, Pages 3799–3807
6. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *N Engl Med* 2012; 366:1968-1977. May 24, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1113354.
7. J.D. Hosenpud, L.E. Bennet, B.M. Keck, E.B. Edwards, R.J. Novick. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet*, 351 (1998), pp. 24-27.
8. Cristina Berastegui, Victor Monforte, Carlos Bravo, Joan Sole, Joan Gvalda, Luis Tenório *et al.* Trasplante pulmonar en la fibrosis pulmonar idiopática y otras enfermedades pulmonares intersticiales. *Medicina clínica*, Volume 143, Issue 6, 15 September 2014, Pages 239–244.
9. InterMune Reports phase 3 ASCEND Trial Results of Pirfenidone In Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). Study meets primary and both secondary endpoints; Brisbane, Calif. 25/02/2014.
10. Brett Ley, Harold R. Collard, Talmadge E. King, Jr.. Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, Vol.183: 431-440, 10.1164/rccm.201006-0894CI
11. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, *et al.* Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in

- patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1040–1047.
12. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, *et al.* Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:821–829
 13. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:604–610.
 14. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, King TE Jr. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004;350:125–133.
 15. Raghu G, Brown KK, Costabel U, Cottin V, du Bois RM, Lasky JA, Thomeer M, Utz JP, Khandker RK, McDermott L, *et al.* Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:948–955.
 16. King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, Stahler G, Leconte I, Roux S, Raghu G. Build-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:75–81.
 17. Demedts M, Behr J, Costabel U, Wallaert B, Van den Bosch J, Dekhuijzen PNR, Jansen HM, MacNee W, Buhl R, Thomeer M, *et al.* IFEGENIA: an international study of n-acetylcysteine (NAC) in IPF. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:A708.

Webgrafía:

- 1º. Introducción a la Fibrosis Pulmonar idiopática consultado 15/11/2014 en www.ipfcharter.org.
- 2º. Situación actual de la FPI consultado 16/11/2014 en www.fibrosispulmonar.es.
- 3º. Incidencia, información al clínico consultado 22/11/2014 en www.pulmonary-fibrosis.net
- 4º. Paciente, ¿Qué puedes hacer tu? consultado 15/11/2014 en www.coalitionforpf.org
- 5º. Prospecto y ficha técnica consultado 11/11/2014 en www.ema.europa.eu.
- 6º. Estudios de seguridad consultados 20/11/2014 en www.fda.gov/downloads.

Anexo

**Evaluación de los resultados del tratamiento con
pirfenidona en pacientes con fibrosis pulmonar
idiopática.**

Figura 1. Tabla con las características principales de las distintas neumonías intersticiales idiopáticas. Fuente Fibrosis pulmonar idiopática por Galleguillos F , Alvear G , Pastora M , Ramirez V y Glasinovich V .

	DIP/RBILD	AIP	NSIP	UIP	COP
Edad de presentación	45/36	49	49	57-65	50-60
Predominio Sexo	Masculino	Sin predominio	Femenino	Masculino	Sin predominio
Forma de inicio	Insidioso	Agudo	Insidioso	Insidioso	Insidioso
Síntomas principales	Tos y disnea	Disnea, Insuf. respiratoria Fiebre (50%)	Tos y disnea	Tos y disnea	Tos, fiebre, compromiso del estado general
Hipocratismo digital	50%	No	Escaso	50%	No
Vidrio esmerilado	25%/No	Si	Si	Si	Si con consolidación
Panal de abeja	No	Si	Escaso	Si	No
Apariencia histológica	Homogénea	Homogénea	Homogénea	Heterogénea	En parche
Principal hallazgo	Gran cantidad de macrófagos y mononucleares intraalveolares/peritronquiolares	Fibrosis activa	Sin características distintivas	Zonas de pulmón normal, fibrosis, inflamación	Tapones de tejido de granulación y fibroblastos intraalveolar y bronquiolar
Engrosamiento septal	Leve a moderado	Difuso	Variable	Si	No
Foco fibroblástico	Escaso	No	Escaso	Si	No
Pared alveolar	Hiperplasia neumocitos II leve	Necrosis y daño tipo alveolar agudo	Hiperplasia neumocitos II variable	Hiperplasia neumocitos II	Normal
Sobrevida	12 años/100%	1-2 meses	13 años	2.8 años	Buena
Mejoría	22%/la mayoría	Escasa	45%	Pobre	Si
Respuesta a corticoides	60%/No	No	Si	No	Si
Tabaquismo	No/Si	No	No	No	No

Figura 2. Prospecto de Esbriet®

Prospecto: Información para el usuario
Esbriet 267 mg cápsulas duras
Pirfenidona

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Esbriet y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Esbriet
3. Cómo tomar Esbriet
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Esbriet
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Esbriet y para qué se utiliza

Esbriet 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 hinchan y llenan de cicatrices a lo largo del tiempo, lo que hace que resulte difícil respirar profundamente. En estas circunstancias, a los pulmones les cuesta funcionar correctamente. Esbriet ayuda a reducir las cicatrices y la hinchazón de los pulmones, y le ayuda a respirar mejor.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Esbriet

No tome Esbriet

- si es alérgico a pirfenidona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- 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 (TOC))
- si tiene una enfermedad hepática grave o terminal
- si tiene una enfermedad renal grave o terminal que precise diálisis.

Si algo de lo anterior se cumple en su caso, no tome Esbriet. Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Advertencias y precauciones

■ Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Esbriet ■

- Puede presentar una mayor sensibilidad a la luz solar (reacción de fotosensibilidad) cuando tome Esbriet. Evite el sol (también las lámparas de rayos UVA) mientras esté tomando Esbriet. Utilice diariamente una crema de protección solar y cúbrase los brazos, las piernas y la cabeza para reducir la exposición a la luz solar (ver sección 4: Posibles efectos adversos).
- No debe tomar otros medicamentos, como antibióticos del grupo de las tetraciclinas (p. ej., doxiciclina), que pueden aumentar su sensibilidad a la luz solar.
- Debe informar a su médico si sufre problemas hepáticos leves o moderados.
- Debe abstenerse de fumar antes y durante el tratamiento con Esbriet. El tabaco puede reducir el efecto de Esbriet.
- Esbriet puede causar mareo y cansancio. Tenga cuidado si tiene que realizar actividades que le exijan atención y coordinación.
- Esbriet puede causar pérdida de peso. Su médico le vigilará el peso mientras esté tomando este medicamento.

Tendrá que hacerse un análisis de sangre antes de empezar a tomar Esbriet, 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 hagan esos análisis de sangre periódicamente durante todo el tiempo que esté tomando Esbriet.

Niños y adolescentes

No administre Esbriet a niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Esbriet con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos.

Esto es especialmente importante si está tomando los siguientes medicamentos, ya que pueden alterar el efecto de Esbriet.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar los efectos secundarios de Esbriet:

- enoxacina (un tipo de antibiótico)
- ciprofloxacino (un tipo de antibiótico)
- amiodarona (utilizada para el tratamiento de algunos tipos de cardiopatías)
- propafenona (utilizada para el tratamiento de algunos tipos de cardiopatías)

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de Esbriet:

- omeprazol (utilizado en el tratamiento de trastornos como indigestión, enfermedad por reflujo esofágico)
- rifampicina (un tipo de antibiótico).

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Toma de Esbriet con alimentos y bebidas

Tome este medicamento durante o después de una comida para reducir el riesgo de efectos secundarios como náuseas y mareo (ver sección 4: Posibles efectos adversos).

No beba zumo de pomelo mientras esté tomando este medicamento. El zumo de pomelo puede hacer que Esbriet no funcione correctamente.

Embarazo, lactancia y fertilidad

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

Si está amamantando a un hijo, hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Esbriet. No se sabe si Esbriet se excreta en la leche materna. Si está amamantando y necesita tomar Esbriet, su médico le explicará los riesgos y beneficios de tomar este medicamento durante la lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje máquinas si se siente mareado o cansado después de tomar Esbriet.

3. Cómo tomar Esbriet

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento que reciba de su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

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

- durante los primeros 7 días, tome 1 cápsula 3 veces al día con alimentos (un total de 801 mg/día)
- entre los días 8 y 14, tome 2 cápsulas 3 veces al día con alimentos (un total de 1.602 mg/día)
- a partir del día 15, tome 3 cápsulas 3 veces al día con alimentos (un total de 2.403 mg/día)

Trague las cápsulas enteras con agua, durante o después de una comida para reducir el riesgo de efectos secundarios como náuseas y mareo. 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 de estómago, reacciones cutáneas a la luz solar o a lámparas de rayos UVA, o cambios significativos en las enzimas hepáticas.

Si toma más Esbriet del que debe

Acuda a su médico, farmacéutico o departamento de urgencias del hospital más cercano inmediatamente si toma más cápsulas de las que debiera, y lleve consigo su medicación.

Si olvidó tomar Esbriet

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 Esbriet

No deje de tomar Esbriet salvo por indicación de su médico. Si por cualquier motivo deja de tomar Esbriet durante más de 14 días consecutivos, el médico reanudará su tratamiento con 1 cápsula 3 veces al día y lo aumentará gradualmente hasta 3 cápsulas 3 veces al día.

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar Esbriet 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 sibilancias.
- 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 Esbriet, aplíquese diariamente una crema de protección solar y cúbrase los brazos, las piernas y la cabeza para reducir la exposición a la luz solar y limitar esta reacción.
- Si no se siente bien, tiene los ojos o la piel de color amarillo u orina oscura, y posiblemente acompañado por picor de la piel.
- Si manifiesta signos de infección como dolor de garganta, fiebre, úlceras bucales o síntomas pseudogripales, es posible que tengan que realizarle un análisis de sangre para determinar si sus síntomas están relacionados con el tratamiento que está recibiendo.

Otros posibles efectos adversos son:

Informe a su médico o farmacéutico lo antes posible si advierte cualquiera de los siguientes efectos adversos:

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

- reacciones cutáneas tras la exposición al sol o el uso de lámparas de rayos UVA
- náuseas
- cansancio
- diarrea
- indigestión o pesadez de estómago

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

- infecciones de la garganta o de las vías respiratorias que llegan a los pulmones y/o sinusitis
- infecciones de la vejiga
- pérdida de peso
- pérdida del apetito
- dificultad para dormir
- mareos, dolor de cabeza
- somnolencia
- alteración del gusto
- sofocos
- dificultad respiratoria
- tos
- problemas de estómago, como reflujo ácido, vómitos, sensación de pesadez, dolor y molestias abdominales, ardor de estómago, estreñimiento y flatulencia
- los análisis de sangre pueden indicar elevación de las enzimas hepáticas
- problemas cutáneos como picor, irritación o enrojecimiento, sequedad o erupción
- dolor muscular, dolor o dolorimiento de las articulaciones
- debilidad o falta de energía
- dolor torácico
- quemaduras solares

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

- hinchazón de la cara, labios y/o lengua, dificultad para respirar o sibilancias

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

- los resultados de las pruebas de los análisis de sangre pueden presentar disminución de los leucocitos

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Esbriet

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco, el blíster y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Esbriet

El principio activo es pirfenidona. Cada cápsula contiene 267 mg de pirfenidona.

Los demás componentes son:

- Interior de la cápsula: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio
- Cubierta de la cápsula (cuerpo): gelatina, carmín índigo (E132), dióxido de titanio (E171)
- Cubierta de la cápsula (tapa): gelatina, óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), dióxido de titanio (E171)
- Tinta marrón para la impresión de la cápsula: goma laca, óxido de hierro negro (E172), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), propilen glicol, hidróxido de amonio

Aspecto del producto y contenido del envase

Las cápsulas duras de Esbriet (cápsulas) tienen un cuerpo opaco de color azul y una tapa opaca de color dorado, con la impresión de «InterMune 267 mg» en tinta marrón. Las cápsulas contienen un polvo de color blanco o amarillo pálido.

Este medicamento se presenta en un envase para inicio del tratamiento durante 2 semanas, un envase para tratamiento durante 1 semana, un envase para tratamiento durante 4 semanas o en un frasco.

El envase para inicio del tratamiento durante 2 semanas contiene un total de 63 cápsulas - un blíster para la semana 1 con 21 cápsulas (1 cápsula por cavidad) y un blíster para la semana 2 con 42 cápsulas (2 cápsulas por cavidad).

El envase para tratamiento durante 1 semana contiene 1 blíster para 1 semana, con 63 cápsulas (3 cápsulas por cavidad).

El envase para tratamiento durante 4 semanas contiene 4 blísteres, uno por semana, con 63 cápsulas cada uno (3 cápsulas por cavidad) con un total de 252 cápsulas.

El frasco contiene 270 cápsulas.

Es posible que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

InterMune UK Ltd., Grove House, 2nd Floor, 248A Marylebone Road, London, NW1 6JZ, Reino Unido.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

También existen enlaces con otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Figura 3. Tabla resumen de la seguridad de la pirfenidona en los estudios PIPF-004 y PIPF-006. Se muestran los 3 grupos de tratamiento que había en los estudios.

TEAE	Number (%) of Patients		
	Pirfenidone 1197 mg/d (N=87)	Pirfenidone 2403 mg/d (N=345)	Placebo (N=347)
Any AE ^a	86 (98.9%)	340 (98.6%)	339 (97.7%)
Any Treatment-Related ^b AE	67 (77.0%)	314 (91.0%)	240 (69.4%)
Common AEs by CTCAE Severity			
Grade 1	19 (21.8%)	54 (15.7%)	81 (23.3%)
Grade 2	44 (50.6%)	200 (58.0%)	167 (48.1%)
Grade 3	21 (24.1%)	74 (21.4%)	62 (17.9%)
Grade 4	1 (1.1%)	8 (2.3%)	16 (4.6%)
On-Treatment Deaths ^c			
Deaths from Any Cause	8 (9.2%)	19 (5.5%)	29 (8.4%)
IPF-Related Deaths	6 (6.9%)	12 (3.5%)	25 (7.2%)
Non-IPF-Related Deaths	2 (2.3%)	7 (2.0%)	4 (1.2%)
Any SAE	28 (32.2%)	113 (32.8%)	109 (31.4%)
Any AE Leading to Early Discontinuation of Treatment	9 (10.3%)	51 (14.8%)	30 (8.6%)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NA = not applicable AE = adverse event;

SAE = serious adverse event.

^a AEs include all AEs reported during or reported before but worsened after administration of study treatment, until 28 days after the last dose of study treatment.

^b Treatment-related AEs are events that the blinded investigator considered to be related to study treatment.

^c On-treatment deaths include those occurring after the first dose and within 28 days of the last dose of study treatment.

Figura 4. Tabla de los efectos adversos más comunes (ocurren en >5% de los casos en los estudios FPIF-004 y FPIF-006). Fuente “Sponsor’s Briefing Document for the FDA Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee Meeting Scheduled for 09 March 2010”

Table 34 Common (Occurring in $\geq 5\%$ of Patients) Treatment-Emergent Adverse Events in PIPF-004/006

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Patients		
	Pirfenidone 1197 mg/d (N=87)	Pirfenidone 2403 mg/d (N=345)	Placebo (N=347)
Patients with Any Common TEAE ²	85 (97.7%)	336 (97.4%)	326 (93.9%)
Cardiac Disorders	12 (13.8%)	20 (5.8%)	18 (5.2%)
Angina Pectoris	6 (6.9%)	13 (3.8%)	16 (4.6%)
Atrial Fibrillation	6 (6.9%)	7 (2.0%)	4 (1.2%)
Ear and Labyrinth Disorders	5 (5.7%)	10 (2.9%)	8 (2.3%)
Vertigo	5 (5.7%)	10 (2.9%)	8 (2.3%)
Eye Disorders	5 (5.7%)	7 (2.0%)	11 (3.2%)
Cataract	5 (5.7%)	7 (2.0%)	11 (3.2%)
Gastrointestinal Disorders	53 (60.9%)	254 (73.6%)	173 (49.9%)
Nausea	22 (25.3%)	125 (36.2%)	60 (17.3%)
Diarrhea	22 (25.3%)	99 (28.7%)	67 (19.3%)
Dyspepsia	12 (13.8%)	66 (19.1%)	26 (7.5%)
Vomiting	11 (12.6%)	47 (13.6%)	15 (4.3%)
Gastroesophageal Reflux Disease	11 (12.6%)	36 (10.4%)	26 (7.5%)
Constipation	9 (10.3%)	34 (9.9%)	33 (9.5%)
Abdominal Distension	3 (3.4%)	33 (9.6%)	20 (5.8%)
Stomach Discomfort	4 (4.6%)	29 (8.4%)	6 (1.7%)
Abdominal Pain	6 (6.9%)	26 (7.5%)	12 (3.5%)
Abdominal Pain Upper	9 (10.3%)	25 (7.2%)	22 (6.3%)
Flatulence	8 (9.2%)	22 (6.4%)	19 (5.5%)
General Disorders and Administration Site Conditions	39 (44.8%)	147 (42.6%)	112 (32.3%)
Fatigue	25 (28.7%)	104 (30.1%)	71 (20.5%)
Asthenia	10 (11.5%)	24 (7.0%)	13 (3.7%)
Edema Peripheral	7 (8.0%)	21 (6.1%)	32 (9.2%)
Non-Cardiac Chest Pain	7 (8.0%)	19 (5.5%)	15 (4.3%)
Pyrexia	6 (6.9%)	19 (5.5%)	20 (5.8%)
Infections and Infestations	59 (67.8%)	232 (67.2%)	231 (66.6%)
Upper Respiratory Tract Infection	19 (21.8%)	106 (30.7%)	102 (29.4%)
Nasopharyngitis	20 (23.0%)	71 (20.6%)	82 (23.6%)
Bronchitis	13 (14.9%)	49 (14.2%)	60 (17.3%)
Sinusitis	7 (8.0%)	48 (13.9%)	40 (11.5%)
Urinary Tract Infection	6 (6.9%)	35 (10.1%)	29 (8.4%)
Influenza	3 (3.4%)	27 (7.8%)	25 (7.2%)
Gastroenteritis Viral	4 (4.6%)	19 (5.5%)	13 (3.7%)
Pneumonia	3 (3.4%)	16 (4.6%)	19 (5.5%)
Lower Respiratory Tract Infection	10 (11.5%)	11 (3.2%)	17 (4.9%)
Investigations	12 (13.8%)	43 (12.5%)	20 (5.8%)
Weight Decreased	8 (9.2%)	28 (8.1%)	12 (3.5%)
GGT Increased	5 (5.7%)	17 (4.9%)	8 (2.3%)

Table 34 Common (Occurring in $\geq 5\%$ of Patients) Treatment-Emergent Adverse Events in PIPF-004/006 (continued)

Common TEAEs System Organ Class Preferred Term	Number of Patients, n (%) ^a		
	Pirfenidone 1197 mg/d (N=87)	Pirfenidone 2403 mg/d (N=345)	Placebo (N=347)
Metabolism and Nutrition Disorders	12 (13.8%)	65 (18.8%)	22 (6.3%)
Anorexia	9 (10.3%)	37 (10.7%)	13 (3.7%)
Decreased Appetite	3 (3.4%)	30 (8.7%)	10 (2.9%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	33 (37.9%)	92 (26.7%)	84 (24.2%)
Arthralgia	9 (10.3%)	36 (10.4%)	24 (6.9%)
Back Pain	15 (17.2%)	35 (10.1%)	28 (8.1%)
Pain In Extremity	7 (8.0%)	29 (8.4%)	31 (8.9%)
Myalgia	6 (6.9%)	19 (5.5%)	16 (4.6%)
Nervous System Disorders	23 (26.4%)	107 (31.0%)	79 (22.8%)
Headache	14 (16.1%)	65 (18.8%)	56 (16.1%)
Dizziness	14 (16.1%)	63 (18.3%)	35 (10.1%)
Psychiatric Disorders	21 (24.1%)	64 (18.6%)	52 (15.0%)
Insomnia	13 (14.9%)	34 (9.9%)	23 (6.6%)
Depression	9 (10.3%)	21 (6.1%)	20 (5.8%)
Anxiety	6 (6.9%)	14 (4.1%)	17 (4.9%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	55 (63.2%)	196 (56.8%)	207 (59.7%)
Cough	32 (36.8%)	103 (29.9%)	100 (28.8%)
Dyspnea	22 (25.3%)	64 (18.6%)	77 (22.2%)
Idiopathic Pulmonary Fibrosis	9 (10.3%)	55 (15.9%)	74 (21.3%)
Productive Cough	8 (9.2%)	24 (7.0%)	21 (6.1%)
Pharyngolaryngeal Pain	2 (2.3%)	24 (7.0%)	16 (4.6%)
Nasal Congestion	5 (5.7%)	22 (6.4%)	26 (7.5%)
Postnasal Drip	3 (3.4%)	12 (3.5%)	20 (5.8%)
Wheezing	6 (6.9%)	9 (2.6%)	5 (1.4%)
Hemoptysis	5 (5.7%)	7 (2.0%)	6 (1.7%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	28 (32.2%)	152 (44.1%)	62 (17.9%)
Rash	15 (17.2%)	111 (32.2%)	40 (11.5%)
Photosensitivity Reaction	6 (6.9%)	42 (12.2%)	6 (1.7%)
Pruritus	5 (5.7%)	22 (6.4%)	14 (4.0%)
Erythema	6 (6.9%)	13 (3.8%)	12 (3.5%)
Vascular Disorders	9 (10.3%)	30 (8.7%)	19 (5.5%)
Hot Flush	3 (3.4%)	18 (5.2%)	4 (1.2%)
Hypertension	6 (6.9%)	14 (4.1%)	15 (4.3%)

^a Percentages are based on the number of patients within each treatment group.
GGT = gamma-glutamyl transpeptidase.

Figura 5. Gráfica que muestra los datos de pérdida de FVC de los grupos placebo de distintos ensayos clínicos de fármacos para tratar la FPI. Fuente “Brett Ley, Harold R. Collard, Talmadge E. King, Jr.. Clinical Course and Prediction of Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med, 2011, Vol.183: 431-440, 10.1164/rccm.201006-0894CP”.

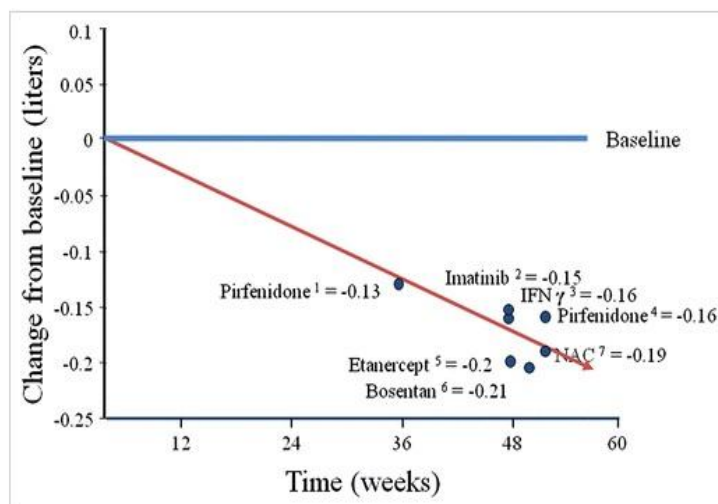


Figura 6. Tabla con las medias de la variación de FVC a distintos tiempos. Elaboración propia a partir de los datos del estudio anterior.

Tiempo (semanas)	Variación FVC respecto a valor basal (L)
36	-0.13
48	-0.17
50	-0.21
52	-0.175

Figura 7. Tabla con la interpolación de los tiempos estudiados y las variaciones del placebo teórico. Elaboración propia.

Tiempo (semanas)	16	32	48	72	96
Variación FVC respecto al basal (L)	-0.05561	-0.11628	-0.17692	-0.26788	-0.3588