

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
(IPP-A)



Fármaco antifibrótico y antiinflamatorio.
Coadyuvante en el tratamiento de la fibrosis y la inflamación asociadas a la Cirrosis Hepática y la Fibrosis Pulmonar.

1. NOMBRE GENÉRICO

Pirfenidona

2. NOMBRE COMERCIAL

KITOSCELL LP®

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Cada TABLETA contiene:

Pirfenidona	100 mg	200 mg	300 mg	600 mg
Excipiente cbp	1 tableta	1 tableta	1 tableta	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Para ser usado en pacientes con Inflamación y Fibrosis Hepática. También debe indicarse en el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar.

Por ser un fármaco modulador selectivo de citocinas como TNF- α , TGF- β , PDGF y VEGF, entre otras citocinas, KITOSCELL LP® Tabletas está indicado en padecimientos que cursan con fibrosis crónica asociada a daño tisular, como: Fibrosis Hepática Avanzada o Fibrosis Pulmonar, cuando se requiera prevenir, disminuir, inhibir o revertir lesiones fibróticas.

El tratamiento con KITOSCELL LP® Tabletas debe ser iniciado y supervisado por Médicos Especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la Fibrosis Hepática y/o Pulmonar.

5. FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA

El principio activo de KITOSCELL LP® Tabletas es Pirfenidona [1-fenil-5-metil-2- (1H)-piridona], una molécula química sintética, no peptídica, de tamaño muy pequeño, cuyo peso molecular es 185.2. Actúa como regulador selectivo de citocinas, acción que le provee de propiedades específicas antifibróticas y antiinflamatorias.

KITOSCELL LP® Tabletas, previene la formación de fibrosis tisular, disminuye el avance de procesos que cursan con fibrosis y las remueve, debido a que actúa como potente modulador de los efectos específicos de varias citocinas humanas (TNF- α , TGF- β , PDGF y VEGF, entre otras citocinas), que son directamente

responsables del proceso de inflamación crónica, de la excesiva producción de tejido fibrótico y de la proliferación de fibroblastos. Adicionalmente, KITOSCELL LP® Tabletas disminuye el número de células inflamatorias.

Todos estos efectos son producidos, debido a que actúa en el interior de la célula mediante un mecanismo molecular, en un lugar localizado dentro del núcleo de la célula. El sitio exacto de la acción de KITOSCELL LP® Tabletas ha sido objeto de una amplia investigación de especialistas en Biología Molecular, y se ha determinado que la acción de KITOSCELL LP® Tabletas se lleva a cabo dentro del núcleo celular.

Se puede afirmar que su acción es a nivel transcripcional, en el lugar donde se produce una interface entre las señales de genes específicos o grupo de genes, que están siendo transmitidas al proceso por proteínas tipo NFkB y AP-1, para iniciar o influenciar el proceso de transcripción. Como es sabido, casi todos los procesos de regeneración tisular, dependen de estas proteínas, que se incrementan en caso de lesión en los tejidos.

Estas transmisiones, en su momento regulan eventos mitóticos (G₀ a G_S) y ejercen control vía las cininas, señalizando a los genes que influyen en el proceso de transcripción y son determinantes para implementar numerosos procesos bioquímicos de síntesis, mismos que son necesarios para el mantenimiento de la homeostasis (fisiológica y bioquímica) del citoplasma y del núcleo de la célula.

De igual forma, actúan en la síntesis y/o almacenamiento de una variedad de compuestos bioquímicos, que son liberados para complementar o regular a otras células en el medio adyacente y la inducción de la proliferación celular, la formación de colágena intersticial o matriz amiloidea.

Las citocinas se convierten en monitores de eventos relacionados con el daño celular, tisular u orgánico. Ejercen de manera continua vigilancia sobre la proliferación celular y los procesos bioquímicos celulares requeridos para la reparación del daño celular o tisular. De nueva cuenta, las proteínas NFkB y AP-1, son las vías comunes para las señales de estas citocinas, que intervienen en el proceso normal de reparación tisular.

Siguiendo la fisiopatología de las citocinas, éstas intervienen en la formación y desarrollo de la fibrosis y en el aumento de los depósitos de colágena. Estos péptidos, son liberados por células como plaquetas, monocitos, linfocitos y neutrófilos en los capilares del sitio donde se produjo la lesión o el proceso inflamatorio y fibrótico. Estos

cambios, provocan engrosamiento intersticial y pérdida de la arquitectura tisular.

Cuando se liberan altas concentraciones de estas citocinas en los sitios en que se ha producido daño, grandes cantidades de proteínas (factores transcripcionales como NFκB y AP-1), son sintetizadas y liberadas por una importante variedad de células alrededor del área dañada. Si esos niveles elevados no regresan a concentraciones normales, darán lugar a inflamación crónica y a eventos indeseables como:

- *Alteración en la regeneración tisular, que puede manifestarse como cicatrices o lesiones fibróticas.*
- *Alteración en la producción de moléculas (colágena, fibronectina, material amiloideo, sarcoideo, etc.).*
- *Formación de autacoides que causan toxicidad adicional y muerte celular.*

Estos eventos ligan con el mecanismo de acción de KITOSCELL LP® Tabletas, ya que éste, actúa a nivel de las proteínas NFκB y AP-1; KITOSCELL LP® Tabletas ha mostrado consistentemente que ejerce marcada acción moduladora sobre las principales citocinas que interviene en el proceso inflamatorio-fibrótico (principalmente TNF-α, TGF-β, FGF, PDGF y VEGF).

Adicionalmente, se ha demostrado que KITOSCELL LP® Tabletas efectúa una modulación sobre TGF-β en múltiples niveles:

- *Reduciendo la transcripción del RNAm de TGF-β, lo que resulta en la expresión reducida de la proteína final de TGF-β*
- *Inhibiendo directamente la Furina, que es una convertasa pro-proteína.*

Estas acciones modulan el balance en la producción de MMP's; enzimas que degradan el tejido fibrótico en situaciones donde existe una acumulación excesiva de fibrosis.

Las moléculas de KITOSCELL LP® Tabletas atraviesan la pared celular y debido a su tamaño, penetran hasta el núcleo sin involucrar en este proceso, a un acarreador peptídico o proteico; más aún, las moléculas de KITOSCELL LP® Tabletas aparentemente no son dependientes de receptores específicos para su introducción a la célula blanco. Tampoco dependen de la formación de cascadas disparadas o provocadas por estímulo de los receptores de la membrana celular, sino por acciones de modulación molecular producidas directamente sobre el genoma en sitios del núcleo celular.

Datos obtenidos de estudios realizados en modelos animales in vivo, en fibroblastos de humano y otras células mesenquimatosas in vitro, plantean que, KITOSCELL LP® Tabletas puede considerarse como agente terapéutico para la prevención y/o tratamiento de muchas enfermedades que cursan con un factor común, "la fibrosis"; entre ellas se incluyen: Fibrosis Hepática avanzada, Adherencias Post-quirúrgicas, Fibrosis Renal, Fibrosis Pulmonar, Cicatrices Hipertróficas, y otras más. Ya que KITOSCELL LP® Tabletas modula o inhibe de manera selectiva, la actividad dañina de las citocinas humanas proinflamatorias y profibróticas, las cuales son directamente responsables de la exacerbación del proceso inflamatorio crónico y fibrótico, así como la excesiva proliferación de fibroblastos o células relacionadas con la fibrosis. Por todo ello, se considera a KITOSCELL LP® Tabletas como recurso terapéutico efectivo para:

- *Prevenir la formación de lesiones fibróticas (incluyendo cicatrices, adherencias, etc.).*
- *Disminuir el avance fibrótico preexistente.*
- *Revertir lesiones fibróticas.*

En virtud de que es una molécula no proteica, no hay evidencia de formación de anticuerpos en su contra, lo cual minimiza la posibilidad de crear alguna reacción inmunogénica.

Estudios realizados hasta por 44 meses para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática, mostraron que el grupo de pacientes en tratamiento con Pirfenidona mejoraron los valores de función pulmonar, por ejemplo se mostró aumento en el porcentaje de la Capacidad Vital Forzada, del Volumen de Expiración Forzada en 1 segundo, de la Capacidad Pulmonar Total y de la Capacidad de Difusión de Monóxido de Carbono, en comparación con los pacientes del grupo control, además disminuyó el número de exacerbaciones agudas y también se encontró una disminución en la progresión de Fibrosis Pulmonar.

Los estudios para el tratamiento de la Fibrosis Hepática con Pirfenidona, mostraron resultados de una mejoría en la calidad de vida en la mayoría de los pacientes tratados durante 24 meses con KITOSCELL LP® Tabletas. Además se observó, de acuerdo al sistema de clasificación de Child-Pugh, que en el 81% de los pacientes no hubo progresión de la enfermedad y los niveles de ALT mejoraron notablemente.

También los estudios mostraron la acción directa sobre la fibrosis. El 70% de los pacientes evaluados a los 24 meses de tratamiento con Pirfenidona, mostraron notable mejoría histológica en el índice de necro-inflamación hepática (igual o mayor de 3 puntos), medidas por

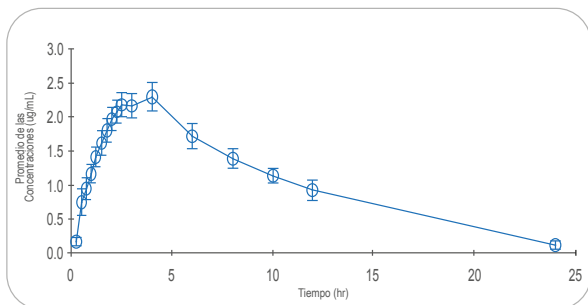
el índice de Knodell modificado. Así mismo, el 55% de los pacientes presentaron disminución en el grado de fibrosis, de acuerdo a la evaluación de la escala de Ishak.

Por otro lado, los estudios de Biodisponibilidad y Farmacocinética efectuados mostraron lo siguiente:

Tras la administración de una dosis única vía oral de Pirfenidona en tabletas de liberación prolongada de 600 mg, a sujetos sanos de sexo masculino, se mostró que el comportamiento cinético de KITOSCELL LP® Tabletas en esta forma farmacéutica, fue la siguiente:

Parámetro Farmacocinético	Promedio Formulación de Pirfenidona
ABC ₀₋₄ (µg/ml)	22.787
ABC _{0-∞} (µg/ml)	30.022
Vd/F (ml)	178165.969
Cl/F (ml/hr)	26379.200
C _{max} (µg/ml)	2.469
Ke (hr)	0.220
T _½ (hr)	10.798
T _{max} (hr)	3.250

Concentraciones plasmáticas µg/ml vs tiempo



Con base en estos resultados, se demuestra que la biodisponibilidad de la forma farmacéutica es de 1.2 µg/ml en 1 hora, siendo la concentración máxima 2.4 µg/ml, la cual se alcanza en 4 horas. De acuerdo a estos resultados podemos establecer que la actividad farmacológica de la forma farmacéutica (tabletas liberación prolongada 600 mg) mantiene un efecto terapéutico hasta por 12 horas,

antes de llegar al umbral de la concentración plasmática en la que no induce una respuesta biológica.

La Pirfenidona se une a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina sérica. El porcentaje medio total de unión varía entre el 50% y el 58% en las concentraciones observadas en estudios clínicos (entre 1 y 100 µg/ml).

El volumen de distribución medio aparente, por vía oral, es de aproximadamente 70 litros, lo que indica que la distribución de la Pirfenidona en los tejidos es modesta.

Estudios metabólicos in vitro con microsomas hepáticos indican que aproximadamente el 48% de la Pirfenidona es metabolizada principalmente por CYP1A2 y que otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1, que contribuyen con menos del 13%. En los estudios in vitro, 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.

La depuración de KITOSCELL LP® Tabletas oral parece ser modestamente saturable. 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 la 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 la Pirfenidona.

6. CONTRAINDICACIONES

KITOSCELL LP® Tabletas, está contraindicado en pacientes alérgicos a los componentes de su fórmula. El uso concomitante con Fluvoxamina está contraindicado, si el paciente ya esta tomando Fluvoxamina debe suspenderse el tratamiento con este medicamento antes de iniciar el tratamiento con KITOSCELL LP® Tabletas.

También debe evitarse otros tratamientos que inhiban CYP1A2 u otras isoenzimas CYP que pueden intervenir en el metabolismo de KITOSCELL LP® Tabletas (CYP2C9, 2C19 y 2D6). Enfermedad hepática terminal. Insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Durante el tratamiento con KITOSCELL LP® Tabletas se debe evitar o reducir al mínimo la exposición directa al sol, ya que se ha informado muy ocasionalmente de dermatitis transitoria por fotosensibilidad.

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 causan fotosensibilidad.

Se ha descrito la presencia de mareo y cansancio en algunos pacientes tratados con Pirfenidona.

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática, ya que se han descrito elevaciones de ALT y AST de hasta tres veces por arriba del límite normal superior debidas al tratamiento con KITOSCELL LP® Tabletas, por ello se recomienda realizar pruebas de la función hepática antes del inicio del tratamiento y posteriormente cada mes, durante los primeros 6 meses y posteriormente cada 3 meses. De acuerdo a los resultados de laboratorio, el médico puede recomendar un ajuste en la dosis.

Pacientes con Insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal no se recomienda la administración de KITOSCELL LP® Tabletas.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y/O LA LACTANCIA

No hay experiencia con el empleo de KITOSCELL LP® Tabletas en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, por tal motivo, su administración en estos periodos de quedar bajo el criterio del médico tratante. Estudios realizados en animales de laboratorio, la Pirfenidona y/o sus metabolitos atraviesan la placenta y pueden acumularse en el líquido amniótico, en ratas que recibieron dosis altas (≥ 1.000 mg/kg al día), el periodo de gestación se prolongó y la viabilidad fetal se redujo. Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de KITOSCELL LP® Tabletas durante el embarazo.

El uso de KITOSCELL LP® Tabletas durante la lactancia es decisión del médico tratante, ya que se desconoce si la Pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche materna. En animales de laboratorio se ha detectado que si existe excreción de Pirfenidona o sus metabolitos en la leche.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Sus efectos secundarios o colaterales han sido de poca magnitud clínica y de manera transitoria. A dosis terapéuticas, se han reportado síntomas digestivos como gastralgia, náuseas o mareo, que disminuyen si es ingerido después de los alimentos. Y ocasionalmente se ha presentado dermatitis por fotosensibilidad. Dichos efectos secundarios no han ameritado la suspensión o el retiro del tratamiento; ya que, cuando se han presentado, desaparecen en el término de dos a tres semanas.

Algunos estudios efectuados con otras formas farmacéuticas han mostrado algunas reacciones adversas como son:

Infecciones

- *Infección de las vías respiratorias altas*
- *Infección de las vías urinarias*

Trastornos del metabolismo

- *Pérdida de peso; anorexia; pérdida de apetito*

Trastornos de Sistema Nervioso

- *Insomnio*
- *Mareo*
- *Dolor de cabeza*
- *Somnolencia*
- *Disgeusia*

Trastornos vasculares

- *Bochornos*

Trastornos respiratorios

- *Disnea*
- *Tos*

Trastornos gastrointestinales

- *Dispepsia*
- *Náuseas*
- *Diarrea*
- *Enfermedad por reflujo gastroesofágico*
- *Vómito*
- *Distensión abdominal*
- *Dolor abdominal*
- *Estreñimiento*
- *Flatulencia*
- *Elevación de enzimas hepáticas ALT, AST, GGT.*

Trastornos del Sistema Tegumentario

- *Fotosensibilidad que causa erupción cutánea*
- *Prurito*
- *Eritema*
- *Sequedad de piel*

Trastornos músculo esqueléticos

- *Mialgia*
- *Artralgia*
- *Trastornos generales*
- *Astenia*

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

El uso concomitante de algunos fármacos inductores moderados de CYP1A2 puede, en teoría, reducir las concentraciones plasmáticas de Pirfenidona, ya que Pirfenidona es metabolizada principalmente por CYP1A2. Estudios in vitro indican que alrededor del 48% de Pirfenidona se metaboliza por CYP1A2 y otras isoenzimas CYP, metabolizan menos del 13%.

No se recomienda consumir jugo de toronja de manera simultánea con KITOSCELL LP® Tabletas, ya que la toronja puede causar inhibición de CYP1A2.

Se recomienda efectuar una valoración profunda de tratamientos conjuntamente con Fluvoxamina u otros potentes inhibidores del CYP1A2 o de otras isoenzimas CYP como serían: Amiodarona, Fluconazol, Cloranfenicol, Fluoxetina, Paroxetina, Ciprofloxacino, Rifampicina o Propafenona.

También debe evaluarse el uso de KITOSCELL LP® Tabletas conjuntamente con tabaco, ya que éste, puede inducir la producción de enzimas hepáticas, por ello, aumentar el aclaramiento de KITOSCELL LP® Tabletas y consecuentemente, reducir la efectividad del mismo.

11. ALTERACIONES Y PRUEBAS DE LABORATORIO

KITOSCELL LP® Tabletas puede alterar algunas enzimas como ALT y AST, por ello se recomienda realizar pruebas de la función hepática antes del inicio del tratamiento y posteriormente cada mes, durante los primeros 6 meses y posteriormente cada 3 meses. De acuerdo a los resultados de laboratorio, el médico puede recomendar un ajuste en la dosis.

12. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

De acuerdo con la información disponible, KITOSCELL LP® Tabletas no es considerado como teratogénico, carcinogénico o mutagénico en concordancia con la prueba de Ames. No existen datos que indiquen que pudiera afectar la capacidad de reproducción.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral.

Adultos: de 1200 mg - 2400 mg al día, divididos en dosis cada 12 horas.

Niños que puedan deglutir tabletas desde los 12 años de edad: 600

mg - 1200 mg al día, divididos en dosis cada 12 horas.

Dosis Ponderal: Por Superficie Corporal: 250 mg - 500 mg/dosis por m² de S.C. 2 veces al día.

La tableta podrá ser fraccionada, cuando así se requiera, con base en la dosificación recomendada.

Preferentemente, ingerir 20 a 30 minutos después de los alimentos. En pacientes con Insuficiencia Hepática grave, se recomienda efectuar un monitoreo de aminotransferasas y deberá ajustarse la dosis de acuerdo a los valores del estudio bajo la siguiente recomendación:

- *Pacientes con ALT aminotransferasas dentro de límites normales, mantener la dosis.*
- *Pacientes con ALT aminotransferasas aumentadas 3 a 5 veces sobre el límite normal, deberá suspenderse cualquier medicamento que pueda alterar los resultados del estudio y monitorizar cercanamente al paciente, de acuerdo al criterio del Médico Tratante. KITOSCELL LP® Tabletas, puede mantenerse sin modificaciones o puede disminuirse la dosis por un tiempo, regresando a la dosis máxima de manera progresiva y escalonada.*
- *Pacientes con aminotransferasas aumentadas más de 5 veces o menor de 5 veces acompañada de hiperbilirrubinemia o sintomatología grave de Insuficiencia Hepática avanzada, se recomienda interrumpir el tratamiento de manera definitiva.*

Debe ser prescrito por un Médico Especialista.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Existe una experiencia clínica limitada con las sobredosis. Algunos estudios clínicos donde se administraron dosis altas de Pirfenidona, reportaron reacciones leves, transitorias y compatibles con las reacciones adversas observadas con más frecuencia con la Pirfenidona.

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

15. PRESENTACIÓN

Caja con frasco con 30, 60 ó 90 Tabletas de 100mg, 200mg, 300mg y 600mg.

16. RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente y en lugar seco.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Debe ser prescrito por un Médico Especialista.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para médicos.

No se use durante el embarazo, lactancia, ni en menores de 12 años de edad.

Reporte la sospecha de reacciones adversas al correo;
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

18. NOMBRE DEL LABORATORIO

Hecho en México por:

Grupo Medifarma S.A. de C.V.

Matamoras No. 9,

Col. Centro, C.P. 62550,

Jiutepec, Morelos, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. 154M2013 SSA IV



CELL PHARMA

Innovación y eficacia en
Terapia Antifibrótica

