

Industria Argentina

PIRFEMAX - PIRFEMAX 801 PIRFENIDONA 200 - 801 mg

Comprimidos recubiertos - administración oral
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULAS

Cada comprimido recubierto de PIRFEMAX contiene:

Pirfenidona 200 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, povidona K30, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio. Cubierta: alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, talco.

Descripción de la especialidad: es un comprimido recubierto, redondo, biconvexo, de color blanco.

Cada comprimido recubierto de PIRFEMAX 801 contiene:

Pirfenidona 801 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, povidona, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio. Película de recubrimiento: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco.

Descripción de la especialidad: es un comprimido recubierto oblongo de color blanco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresores, otros inmunosupresores, código ATC: L04AX05

INDICACIONES

PIRFEMAX está indicado en adultos para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) de leve a moderada.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

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- α) y la interleucina-1 beta (IL-1 β), habiéndose demostrado que pirfenidona reduce la acumulación de células inflamatorias en respuesta a diversos estímulos.

Pirfenidona atenúa la proliferación de fibroblastos, la producción de citocinas y proteínas relacionadas con la fibrosis y el aumento de la biosíntesis y la acumulación de matriz extracelular en respuesta a citocinas que son factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).

Eficacia clínica

La eficacia clínica publicada de pirfenidona 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.

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 pirfenidona (3,5%, 22 de 623 pacientes) que en el grupo con el placebo (6,7%, 42 de 624 pacientes), lo que supuso una reducción del 48% en el riesgo de mortalidad por cualquier causa durante los 12 primeros meses (RRI 0,52 [IC 95%: 0,31 - 0,87], $p = 0,0107$, prueba del logaritmo del rango).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con pirfenidona en todos los grupos de la población pediátrica en la FPI (ver sección Posología para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La administración de las pirfenidona con alimentos reduce considerablemente la C_{max} (en un 50%) y tiene un efecto menor en el AUC que cuando se administra en ayunas. Tras la administración oral de una dosis única de 801 mg a voluntarios adultos sanos de más edad (50-66 años) en condiciones posprandiales, la velocidad de absorción de pirfenidona disminuyó, mientras que el AUC en condiciones posprandiales fue aproximadamente igual al 80-85% del AUC en ayunas. 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 pirfenidona con alimentos para reducir la incidencia de náuseas y mareos. La biodisponibilidad absoluta 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, 2D6 y 2E1. Los datos *in vitro* indican cierta actividad farmacológicamente relevante del metabolito principal (5-carboxi-pirfenidona), en concentraciones muy por encima de las concentraciones plasmáticas máximas en pacientes con FPI. Esto podría ser clínicamente relevante en pacientes con insuficiencia renal moderada, en los que la exposición a 5-carboxi-pirfenidona está aumentada.

Eliminación

El 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

Pacientes 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 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 Posología y Advertencias y Precauciones). Pirfenidona está contraindicada en la insuficiencia hepática grave y en la enfermedad hepática terminal (ver Posología y Contraindicaciones).

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. El $AUC_{0-\infty}$ (DE) de 5-carboxi-pirfenidona fue significativamente mayor en los grupos con insuficiencia renal moderada ($p = 0,009$) y grave ($p < 0,0001$) que en el grupo con función renal normal; 100 (26,3) $\text{mg}\cdot\text{h/l}$ y 168 (67,4) $\text{mg}\cdot\text{h/l}$ comparado con 28,7 (4,99) $\text{mg}\cdot\text{h/l}$ respectivamente.

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

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

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

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

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

La exposición a 5-carboxi-pirfenidona aumenta 3,5 veces o más en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se puede descartar que en pacientes con insuficiencia renal moderada el metabolismo tenga actividad farmacodinámica clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve que estén recibiendo pirfenidona. Pirfenidona debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. El uso de pirfenidona está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl<30 ml/min) o enfermedad renal terminal que requiere diálisis (ver Posología y Contraindicaciones).

Los análisis farmacocinéticos de poblaciones realizados 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.

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 centrolobular hepática. Este efecto fue reversible al suspender el tratamiento. En los estudios de carcinogenicidad realizados en ratas y ratones se observó un aumento de la incidencia de tumores hepáticos. Estos hallazgos hepáticos son compatibles con la inducción de las enzimas microsomales hepáticas, efecto que no se ha observado en los pacientes que reciben pirfenidona. Estos hallazgos no se consideran relevantes para el ser humano.

En ratas 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 hámster chino.

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

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con PIRFEMAX debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la FPI.

Posología para adultos

Una vez iniciado el tratamiento, se debe aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 2.403 mg/día durante un período de 14 días de la forma siguiente:

Días 1 a 7	1 comprimido de 200 mg administrado 4 veces al día (800 mg/día)
Días 8 a 14	2 comprimidos de 200 mg administrado 4 veces al día (1.600 mg/día)
A partir del día 15	1 comprimido de 801 mg administrado 3 veces al día (2.403 mg/día)

La dosis diaria de mantenimiento recomendada de PIRFEMAX es de 801 mg tres veces al día con alimentos, un total de 2.403 mg/día.

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2.403 mg/día (ver Sobredosificación).

Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con PIRFEMAX 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 reacciones adversas gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de pirfenidona a 200 mg-400 mg, dos o tres veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según el paciente la vaya tolerando. Si los síntomas persisten, es posible que haya que indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante una o dos 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 utilizar diariamente crema de protección solar y evitar la exposición al sol (ver Precauciones y Advertencias). Se puede reducir la dosis de pirfenidona a 801 mg al día (200 mg cuatro veces al día). Si persiste la erupción cutánea al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con PIRFEMAX 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 período inicial de incremento de la dosis.

Si el paciente experimenta una reacción o erupción cutánea intensa por fotosensibilidad, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico (ver Precauciones y Advertencias). Una vez que remita la erupción cutánea, podrá reanudar el tratamiento con PIRFEMAX 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 un marcado aumento de las enzimas alanino y/o aspartato aminotransferasas (ALT/AST) con o sin aumento de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de pirfenidona o suspender el tratamiento siguiendo las indicaciones dadas en la sección Precauciones y Advertencias.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

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 pirfenidona 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 PIRFEMAX en esta población. El tratamiento con PIRFEMAX no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal (ver las Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias y Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. PIRFEMAX debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30-50 ml/min). No se recomienda el tratamiento con PIRFEMAX en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl<30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis (ver Contraindicaciones y Propiedades farmacocinéticas).

Población pediátrica

El uso de PIRFEMAX en la población pediátrica para la indicación de FPI no es relevante.

Modo o instrucciones de empleo

PIRFEMAX es para administración por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua y con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos (ver Reacciones Adversas y Propiedades farmacocinéticas).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos la fórmula.
- Antecedentes de angioedema con pirfenidona (ver Advertencias y precauciones).
- Uso concomitante de fluoxamina (ver Interacción con otros medicamentos).
- Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal (ver Posología y Advertencias y precauciones).
- Insuficiencia renal grave (CrCl<30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis (ver Posología y Propiedades farmacocinéticas).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Función hepática

Se ha observado frecuentemente un aumento de las transaminasas en pacientes tratados con Pirfemax (pirfenidona). Se debe monitorizar la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del

inicio del tratamiento, a intervalos mensuales durante los primeros 6 meses y posteriormente cada 3 meses (ver Reacciones Adversas). Si el paciente presenta un aumento de las transaminasas entre >3 y <5 veces el LSN sin aumento de la bilirrubina y sin síntomas o signos de daño hepático inducido por el fármaco después de iniciar el tratamiento con Pírfemax (pirfenidona), se deben descartar otras causas y se debe vigilar de cerca al paciente. Se deberá considerar la suspensión del tratamiento con otros medicamentos asociados con toxicidad hepática. Si está médicamente indicado, se debe reducir o interrumpir la dosis de Pírfemax (pirfenidona). Cuando las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo gradualmente la dosis de Pírfemax (pirfenidona) hasta alcanzar la dosis diaria recomendada si es que el paciente la tolera.

Daño hepático inducido por el fármaco

Con poca frecuencia, los aumentos de la AST y la ALT se asociaron con aumentos concomitantes de bilirrubina. En el período de poscomercialización se han notificado casos de daño hepático grave inducido por el fármaco, incluidos casos aislados con desenlace mortal (ver sección Reacciones adversas).

Además de la monitorización habitual recomendada de la función hepática, se debe realizar con inmediatez una evaluación clínica y monitorizar la función hepática en pacientes que muestren síntomas que puedan indicar daño hepático, como fatiga, anorexia, molestias en hipocondrio derecho del abdomen, ictericia o coluria.

Si el paciente presenta aumentos de las transaminasas entre >3 y <5 veces el LSN, acompañadas de hiperbilirrubinemia, o signos clínicos y síntomas indicativos de daño hepático, se debe suspender el tratamiento con Pírfemax (pirfenidona) de forma permanente y no volver a reanudar-lo en ese paciente.

Si el paciente presenta aumentos de las transaminasas >5 veces por encima del LSN, se debe suspender el tratamiento con Pírfemax (pirfenidona) de forma permanente y no volver a reanudar-lo en ese paciente.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (es decir, clase B de Child-Pugh), la exposición a pirfenidona aumentó un 60%. Se recomienda precaución cuando se administre Pírfemax (pirfenidona) 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 pirfenidona. 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 Interacciones y Propiedades farmacocinéticas). Pirfenidona no se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática grave, por lo que no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Contraindicaciones).

Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad

Durante el tratamiento con Pírfemax (pirfenidona) se debe evitar o reducir al mínimo la exposición directa al sol (y a lámparas de rayos UVA). Se debe indicar a los pacientes que usen diariamente 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 Posología).

Reacciones cutáneas graves

El síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden poner en riesgo la vida o ser mortales, se han notificado después de la comercialización en asociación con el tratamiento con Pírfemax (pirfenidona). Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, Pírfemax (pirfenidona) debe retirarse inmediatamente. Si el paciente ha desarrollado SJS o NET con el uso, el tratamiento con Pírfemax (pirfenidona) no debe reiniciarse y debe suspenderse permanentemente.

Angioedema/Anafilaxia

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 sibilante, relacionadas con el uso de Pírfemax (pirfenidona) tras la comercialización. También se han recibido notificaciones de reacciones anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que desarrollen signos o síntomas de angioedema o de reacciones alérgicas graves tras la administración de pirfenidona deben suspender inmediatamente el tratamiento. Los pacientes con angioedema o reacciones alérgicas graves se deben tratar de acuerdo con las normas asistenciales. Pírfemax (pirfenidona) no se debe utilizar en pacientes con antecedentes de angioedema o hipersensibilidad debidos a pirfenidona (ver Contraindicaciones).

Mareos

Se han descrito mareos en pacientes tratados con Pírfemax (pirfenidona). Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación (ver Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas). En los estudios clínicos publicados, 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 pirfenidona.

Consancio

Se ha descrito consancio en pacientes tratados con Pírfemax (pirfenidona). Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación (ver Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas).

Pérdida de peso

Se ha descrito pérdida de peso en pacientes tratados con Pírfemax (pirfenidona)(ver Reacciones Adversas). 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.

Hiponatremia

Se ha descrito hiponatremia en pacientes tratados con Pírfemax (pirfenidona)(ver Reacciones Adversas). Como los síntomas de la hiponatremia pueden ser sutiles y estar enmascarados por la presencia de morbilidades concomitantes, se recomienda un seguimiento regular de los parámetros de laboratorio relevantes, especialmente en presencia de signos y síntomas asociados, tales como náuseas, dolor de cabeza o mareos.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2

En un estudio publicado en fase 1, la administración conjunta de pirfenidona y fluvoxamina (un potente inhibidor de CYP1A2 que también tiene efectos inhibidores en otras isoenzimas CYP [CYP2C9, 2C19 y 2D6]), multiplicó por cuatro la exposición a pirfenidona en pacientes no fumadores.

Pírfemax (pirfenidona) está contraindicado en pacientes que estén tomando también fluvoxamina (ver Contraindicaciones). Debe suspenderse el tratamiento con fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con Pírfemax (pirfenidona) y durante todo el tiempo que dure éste, puesto que reduce el aclaramiento de pirfenidona. Durante el tratamiento con pirfenidona 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 pirfenidona (como CYP2C9, 2C19 y 2D6).

Extrapolaciones *in vitro* e *in vivo* indican que los inhibidores potentes y selectivos de CYP1A2 (p. ej. enoxacina) tienen potencial para aumentar la exposición a pirfenidona en aproximadamente 2 a 4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de pirfenidona con un inhibidor potente y selectivo de CYP1A2, la dosis de pirfenidona debe reducirse a 800 mg al día (200 mg cuatro veces al día). Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados por si aparecieran reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con Pírfemax (pirfenidona). Suspenda el tratamiento con Pírfemax (pirfenidona) si fuera necesario (ver Posología y Advertencias y Precauciones).

La administración conjunta de Pírfemax (pirfenidona) y 750 mg de ciprofloxacina (un inhibidor moderado del CYP1A2) aumentó la exposición a pirfenidona en un 81%. Si no se puede evitar utilizar ciprofloxacina a la dosis de 750 mg dos veces al día, la dosis de Pírfemax (pirfenidona) debe reducirse a 1.600 mg al día (400 mg, cuatro veces al día). Pírfemax (pirfenidona) debe utilizarse con precaución también cuando se utiliza ciprofloxacina a una dosis de 250 mg ó 500 mg una vez o dos veces al día.

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

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

Tabaco e inductores de CYP1A2

Un estudio de interacción en fase 1 publicado, evaluó el efecto del tabaco (inductor de CYP1A2) en la farmacocinética de pirfenidona. La exposición a pirfenidona fue un 50% menor en los fumadores que en los no fumadores. El tabaco puede inducir la producción de enzimas hepáticas y, con ello, aumentar el aclaramiento del medicamento y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Pírfemax (pirfenidona) se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP1A2, como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el tabaco y la posible inducción de CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores potentes del CYP1A2 y que no fumen antes ni durante el tratamiento con Pírfemax (pirfenidona). El uso concomitante de inductores moderados de CYP1A2 (como omeprazol) puede, en teoría, reducir las concentraciones plasmáticas de pirfenidona.

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

Fertilidad, embarazo y lactancia Mujeres en edad fértil

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Pirfemax (pirfenidona) en mujeres embarazadas.

En animales, pirfenidona y/o sus metabolitos atraviesan la placenta y pueden acumularse en el líquido amniótico.

En ratas que recibieron dosis altas (≥ 1.000 mg/kg al día), se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Pirfemax (pirfenidona) durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si Pirfemax (pirfenidona) o sus metabolitos se 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 Datos preclínicos sobre seguridad). No se puede excluir el riesgo en el lactante.

Se tiene que tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Pirfemax (pirfenidona), tras sopesar el beneficio de la lactancia para el niño frente al beneficio del tratamiento con Pirfemax (pirfenidona) para la madre.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Pirfemax (pirfenidona) puede causar mareo y cansancio, lo que puede tener una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, por lo tanto, los pacientes deben tener precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas si experimentan estos síntomas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante la experiencia en los estudios clínicos que compararon pirfenidona 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 (18,5% 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%).

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de pirfenidona se ha evaluado en estudios clínicos publicados, realizados en 1.650 voluntarios y pacientes. Se ha realizado seguimiento a más de 170 pacientes en estudios abiertos durante un período superior a cinco años, llegando, en algunos casos, a diez.

En la tabla se informan las reacciones adversas notificadas con una frecuencia igual o superior al 2% en 623 pacientes que recibieron pirfenidona a la dosis recomendada de 2.403 mg/día en los tres estudios fundamentales en fase 3 agrupados.

Las reacciones adversas de la experiencia poscomercialización aparecen también listadas en la tabla.

Las reacciones adversas se ordenan de acuerdo con la clasificación de órganos y sistemas y, dentro de cada categoría de frecuencia [Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)] se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla

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

Infecciones e infestaciones	
Muy Frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas
Frecuentes	Infección de las vías urinarias
Trastornos de la sangre y sistema linfático	
Poco frecuentes	Agranulocitosis ¹
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Angioedema ¹
Frecuencia no conocida	Anafilaxia ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Pérdida de peso, disminución del apetito
Poco frecuentes	Hiponatremia ¹

Trastornos psiquiátricos	
Muy Frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea, mareo
Frecuentes	Somnolencia, disgeusia, letargo
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy Frecuentes	Disnea, tos
Frecuentes	Tos productiva
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Dispepsia, náuseas, diarrea, enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, estreñimiento
Frecuentes	Distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar de estómago, gastritis, flatulencia
Trastornos hepato biliares	
Frecuentes	Aumento de ALT, aumento de AST, aumento de gamma glutamil transferasa
Poco frecuentes	Aumento de la bilirrubina sérica total en combinación con aumentos de la ALT y AST ¹ ; Daño hepático inducido por el fármaco ²
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción
Frecuentes	Reacción por fotosensibilidad; prurito, eritema, sequedad de piel, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica
Frecuencia desconocida	Síndrome de Stevens-Johnson ¹ ; necrólisis epidérmica tóxica ¹
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Artralgia
Frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Cansancio
Frecuentes	Astenia, dolor torácico no cardíaco
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	Quemaduras solares

1. Identificado a través de farmacovigilancia poscomercialización.

2. Casos de daño hepático grave inducido por el fármaco, incluidos casos con desenlace mortal, se han identificado a través de farmacovigilancia poscomercialización (ver Contraindicaciones, Advertencias y precauciones).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. **Informar cualquier sospecha de eventos adversos a FINADIET S.A.C.I.F.I. al teléfono (011) 4981-5444 / 4981-5544 o en la página www.finadiet.com.ar** Alternativamente se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de farmacovigilancia, en la página de la A.N.M.A.T.

<http://rea.anmat.gob.ar/Home>
o llamar a A.N.M.A.T. responde 0800-333-1234

Este medicamento tiene Plan de Gestión de Riesgos y según éste se realizarán las actividades y acciones de farmacovigilancia y aquellas que se acuerden posteriormente en cualquier actualización del PGR.

SOBREDOSIFICACIÓN

Existe una experiencia clínica publicada limitada con las sobredosis. Se administraron varias dosis de pirfenidona hasta una dosis total de 4.806 mg/día en forma de seis cápsulas de 267 mg tres veces al día a voluntarios adultos sanos durante un período de aumento gradual de la dosis de 12 días. Las reacciones adversas fueron leves, transitorias y compatibles con las reacciones adversas observadas con más frecuencia con pirfenidona.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ, Tel. (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL A. POSADAS, Tel. (011) 4654-6648/4658-7777.

HOSPITAL PEDRO DE ELIZALDE (EX CASA CUNA), Tel. (011) 4300-2115.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA SOR MARÍA LUDOVICA, LA PLATA, Tel. (0221) 451-5555.

Optativamente a otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIONES

Pirfemax: envases con 200 y 360 comprimidos recubiertos.

Pirfemax 801: envase con 100 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

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

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

No utilizar el medicamento si el envase está dañado.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

FINADIET S.A.C.I.F.I.
Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
TE (54-11) 4981-5444/5544/5644
www.finadiet.com.ar

**FINADIET®**