

Material: Prospecto
Medida: 210 x 297 mmCódigo material: 000000-R
Código Visual: XXXXXXXSoporte: Según Especificación
Gramaje: Según EspecificaciónColores: Pantone Black C (80%)
Pantone 322 C

Fibridoner Plus®

Pirfenidona 801 mg

Fibridoner Plus® se encuentra bajo un plan de gestión de riesgos

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Pirfenidona	801,0 mg
Lactosa monohidrato	230,3 mg
Croscarmelosa sódica	80,1 mg
Povidona K30	24,0 mg
Estearato de magnesio	6,0 mg
Opadry II 85G28725*	8,01 mg

*Composición del Opadry II 85G28725: Dióxido de titanio 1,64 mg, alcohol polivinílico 3,52 mg, lecitina de soja 0,25 mg, polietilenglicol 1,00 mg, talco 1,60 mg.

ACCIÓN TERAPEUTICA

Inmunosupresor. Código ATC: L04AX05.

INDICACIONES

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica

El mecanismo de acción de Pirfenidona no se conoce bien todavía. Sin embargo, los datos disponibles indican que 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-alfa) y la interleucina-1 beta (IL-1beta), 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, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).

Farmacocinética

Absorción

La administración de Pirfenidona con alimentos reduce considerablemente la concentración plasmática máxima (C_{max}) en un 50% y tiene un efecto menor en el área bajo la curva (ABC) 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 disminuye, mientras que el ABC en condiciones posprandiales es aproximadamente igual al 80-85% del ABC en ayunas.No se observan diferencias significativas en los parámetros de absorción entre el comprimido de 801 mg comparado con tres cápsulas de 267 mg en estado de ayunas. El efecto de los alimentos en el ABC oral de Pirfenidona es coherente entre las formulaciones de comprimidos y cápsulas. En comparación con el estado de ayuno, la administración con alimentos de cualquiera de las formulaciones reduce la C_{max} de Pirfenidona.

La incidencia de acontecimientos adversos (náuseas y mareos) es 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 las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina sérica. El porcentaje medio total de unión varía entre el 50% y el 58% en las concentraciones observadas en estudios clínicos publicados (entre 1 y 100 mcg/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. Según estudios *in vitro* publicados, se indica 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. Cuando se administran dosis de entre 267 mg y 1335 mg tres veces al día el aclaramiento medio disminuye 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 vida media de eliminación aparente terminal es 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% de lo que se recupera), excretándose intacta en la orina menos del 1% de Pirfenidona.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Se observa un aumento medio del 60% en la exposición a Pirfenidona después de administrar una dosis única de 801 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) en comparación con la exposición en sujetos con función hepática normal. Pirfenidona debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada y se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando el mismo tiempo un inhibidor conocido del CYP1A2. Pirfenidona está contraindicado en la insuficiencia hepática grave y en la enfermedad hepática terminal.

Insuficiencia renal

No se observan diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de Pirfenidona en sujetos con insuficiencia renal leve a grave, con respecto a los sujetos con función renal normal. El compuesto original se metaboliza predominantemente a 5-carboxi-Pirfenidona. El ABC (0-inf) media (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 normal; 100 (26,3) mg*h/l comparado con 28,7 (4,99) mg*h/l respectivamente.

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 metabolito tenga actividad farmacodinámica clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve que estén recibiendo Pirfenidona. Pirfenidona debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. El uso de Pirfenidona está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que requiere diálisis.

No se evidencian efectos clínicamente relevantes de la edad, el género o el tamaño corporal en la farmacocinética de Pirfenidona en sujetos sanos o con insuficiencia renal, y en un estudio en pacientes con FPI.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos presentes en la literatura 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 presentes en la literatura se observaron aumentos del peso del hígado en ratones, ratas y perros, a menudo acompañados de hipertrofia centrilobulillar hepática. Este efecto fue reversible al suspender el tratamiento. En los estudios de carcinogenicidad realizados en ratas y ratones se observó un aumento de la incidencia de tumores hepáticos. Estos hallazgos hepáticos son compatibles con la inducción de las enzimas microsomas hepáticas, efecto que no se ha observado en los pacientes que reciben Pirfenidona. Estos hallazgos no se consideran relevantes para el ser humano.

En ratas hembra que recibieron 1500 mg/kg al día, 37 veces la dosis humana de 2403 mg/día, se observó un aumento estadísticamente significativo de los tumores uterinos. Los resultados de los estudios mecanísticos indican que la aparición de tumores uterinos está probablemente relacionada con un desequilibrio crónico de las hormonas sexuales mediadas por la dopamina que afecta a un mecanismo endocrino específico de la rata que no está presente en el ser humano.

Los estudios de toxicología para la reproducción presentes en la literatura 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,

Prospecto

VÍA ORAL

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

sin evidencias de teratogenicidad en ratas (1000 mg/kg al día) ni en conejos (300 mg/kg al día). En animales, Pirfenidona y/o sus metabolitos atraviesan la placenta y pueden acumularse en el líquido amniótico. En ratas que recibieron dosis altas (≥ 450 mg/kg al día) se observó una prolongación del ciclo estrogénico y una elevada incidencia de ciclos irregulares. En ratas que recibieron dosis altas (≥ 1000 mg/kg al día) se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal. Los estudios realizados en ratas lactantes presentes en la literatura indican que Pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche y pueden acumularse en ella.

Pirfenidona no mostró indicios de actividad mutagénica o genotóxica en la batería habitual de pruebas y cuando se evaluó bajo exposición de luz UV no fue mutagénica. Cuando se evaluó bajo exposición UV, Pirfenidona dio positivo en un ensayo fotoclastogénico realizado en células de pulmón de hamster chino.

En cobayos 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 Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Adultos

Una vez iniciado el tratamiento, se debe aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 2403 mg/día durante un período de 14 días de la forma siguiente:

Días de tratamiento	Dosificación
Días 1 al 7	Una unidad posológica de 200 mg de Pirfenidona, administrada cuatro veces al día (800 mg/día), o una unidad posológica de 267 mg de Pirfenidona administrada tres veces al día (801 mg/día)
Días 8 al 14	Dos unidades posológicas de 200 mg de Pirfenidona, administrada cuatro veces al día (1600 mg/día), o dos unidades posológicas de 267 mg de Pirfenidona administrada tres veces al día (1.602 mg/día)
A partir del Día 15	1 comprimido de Fibridoner Plus® (801 mg de Pirfenidona) administrado tres veces al día (2403 mg/día)

La dosis diaria de mantenimiento recomendada de Pirfenidona para los pacientes con FPI es de un comprimido recubierto de Fibridoner Plus® administrado tres veces por día con alimentos (en total 3 comprimidos recubiertos por día de Fibridoner Plus®, una dosis total de 2403 mg/día).

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

Los pacientes que interrumpen el tratamiento con Pirfenidona 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.

Ajuste de la dosis y otras consideraciones para un uso seguro

Efectos secundarios gastrointestinales: Si el paciente experimenta intolerancia al tratamiento debido a efectos secundarios gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de Pirfenidona a 1-2 unidades posológicas de 200 mg de Pirfenidona 3 a 4 veces al día o 267 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 1 a 2 semanas hasta la remisión de los síntomas.**Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad:** Si el paciente experimenta una reacción o erupción cutánea de leve a moderada por fotosensibilidad, se le debe recordar la recomendación de utilizar diariamente algún producto tóxico que brinde protección solar y evitar la exposición al sol (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO"). Se puede reducir la dosis a 800 mg al día. Si persiste la erupción cutánea al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento durante 15 días y volver a aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de la misma forma que se hizo en el periodo inicial de incremento de la dosis.

Si el paciente experimenta una reacción o erupción cutánea intensa por fotosensibilidad, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO"). Una vez que remita la erupción cutánea, podrá reanudar el tratamiento y aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada siguiendo las indicaciones del médico.

Función hepática: En el caso de que se produzca una marcada elevación de las enzimas alanino y/o aspartato aminotransferasas (ALT / AST) con o sin elevación de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de Pirfenidona o suspender el tratamiento siguiendo las indicaciones referidas en "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO".

Uso en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años o mayores.**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 Pirfenidona en esta población. El tratamiento con Pirfenidona no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal (ver "CONTRAINDICACIONES", "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO" y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS-Farmacocinética").**Pacientes con insuficiencia renal:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Pirfenidona debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min). No se recomienda el tratamiento con Pirfenidona en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis (ver "CONTRAINDICACIONES" y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS-Farmacocinética").

Modo de administración

Fibridoner Plus® debe administrarse por vía oral. Los comprimidos de Fibridoner Plus® deben tragarse enteros, con agua y con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Pirfenidona o algunos de los excipientes de Fibridoner Plus®. Antecedentes de angioedema con Pirfenidona (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO"). Uso concomitante de fluvoxamina (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal (ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO"). Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis (ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Reacciones o erupción cutánea por fotosensibilidad

Durante el tratamiento con Pirfenidona se debe evitar o reducir al mínimo la exposición directa al sol y a lámparas de rayos ultravioletas A (UVA). Se debe indicar a los pacientes que usen diariamente productos tópicos que brinden protección solar y ropa que 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 Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN").

Angioedema/Anafilaxia

Se han recibido notificaciones de angioedema (algunas graves), manifestadas como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que pueden estar asociadas con dificultad para respirar o respiración sibilante, relacionadas con el uso de Pirfenidona tras la comercialización. También se han recibido notificaciones de reacciones anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que desarrollen signos o síntomas de angioedema 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. Pirfenidona no se debe utilizar en pacientes con antecedentes de angioedema o hipersensibilidad debidos a Pirfenidona (ver "CONTRAINDICACIONES").

Mareos

Según estudios publicados, se han descrito mareos en pacientes tratados con Pirfenidona. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación. 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.

Cansancio

Se ha descrito cansancio en pacientes tratados con Pirfenidona. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación.

Pérdida de peso

Se ha descrito pérdida de peso en pacientes tratados con Pirfenidona (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.

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 jugo de pomelo se ha relacionado con la inhibición de CYP1A2 y debe evitarse durante el tratamiento con Pirfenidona.

Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2

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) multiplica por cuatro la exposición a Pirfenidona en pacientes no fumadores. Pirfenidona está contraindicado en pacientes que estén tomando también fluvoxamina (ver "CONTRAINDICACIONES"). Debe suspenderse el tratamiento con fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con Pirfenidona y durante todo el tiempo que dure éste, puesto que reduce el 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 (por ejemplo, enoxacina) tienen potencial para aumentar la exposición a Pirfenidona en aproximadamente 2 a 4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de Pirfenidona con un inhibidor potente y selectivo de CYP1A2, la dosis de Pirfenidona debe reducirse a 800 mg al día (una unidad posológica de 200 mg de Pirfenidona cuatro veces al día, o una unidad posológica de 267 mg de Pirfenidona tres veces al día). Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados por si aparecen reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con Pirfenidona y suspender este si fuera necesario.

La administración conjunta de Pirfenidona y ciprofloxacino de 750 mg (un inhibidor moderado del CYP1A2) aumentó la exposición a Pirfenidona en un 81%. Si no se puede evitar utilizar ciprofloxacino a la dosis de 750 mg dos veces al día, la dosis de Pirfenidona debe reducirse a 1600 mg al día (dos unidades posológicas de 200 mg de Pirfenidona cuatro veces al día, o dos unidades posológicas de 267 mg de Pirfenidona administrada tres veces al día). Pirfenidona debe utilizarse con precaución también cuando se utiliza ciprofloxacino a una dosis de 250 mg o 500 mg una vez o dos veces al día.

Pirfenidona debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con otros inhibidores moderados de CYP1A2 (por ejemplo: amiodarona o propafenona).

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

Tabaco e inductores de CYP1A2

Al evaluar el efecto del tabaco (inductor de CYP1A2) en la farmacocinética de Pirfenidona, la exposición a Pirfenidona fue un 50% menor en los fumadores que en los no fumadores. El tabaco puede inducir la producción de enzimas hepáticas y, con ello, aumentar el *clearance* del medicamento y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Pirfenidona se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP1A2, como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el tabaco y la posible inducción de CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores potentes del CYP1A2 y que no fumen antes ni durante el tratamiento con Fibrioner Plus®.

El uso concomitante de inductores moderados de CYP1A2 (como omeprazol) puede, en teoría, reducir las concentraciones plasmáticas de Pirfenidona.

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

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Pirfenidona en mujeres embarazadas. En animales, según estudios publicados, Pirfenidona y/o sus metabolitos atraviesan la placenta y pueden acumularse en el líquido amniótico.

En ratas que recibieron dosis altas (≥ 1000 mg/kg al día), se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Pirfenidona durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si Pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción de Pirfenidona o sus metabolitos en la leche y la posible acumulación de Pirfenidona o sus metabolitos en la leche (ver "Datos preclínicos sobre seguridad"). No se puede excluir un riesgo para el lactante.

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

Fertilidad

No se han observado efectos perjudiciales para la fertilidad según los estudios preclínicos publicados (ver "Datos preclínicos sobre seguridad").

Población pediátrica

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

Función hepática y pacientes con insuficiencia hepática

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

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

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

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas > 5 veces por encima del LSN, acompañadas o no de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento con Pirfenidona y no volver a reanudar en ese paciente.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (es decir, clase B de Child-Pugh), la exposición a Pirfenidona aumenta un 60%. Se recomienda precaución cuando se administre Pirfenidona a pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática leve o moderada (es decir, clases A y B de Child-Pugh) debido a la posibilidad de una mayor exposición a este medicamento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2. Pirfenidona no se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática grave, por lo que no se recomienda su administración a esos pacientes (ver "CONTRAINDICACIONES").

Pacientes con insuficiencia renal

Pirfenidona debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (*clearance* de creatinina 30-50 ml/min). No se recomienda el tratamiento con Pirfenidona en pacientes con insuficiencia renal grave (*clearance* de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Lapponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en pacientes tratados con Pirfenidona a la dosis de 2403 mg/día frente a los que recibieron 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%).

En la Tabla 1 se recogen las reacciones adversas notificadas con una frecuencia igual o superior al 2% en pacientes que recibieron Pirfenidona a la dosis recomendada de 2403 mg/día en los estudios clínicos publicados. Las reacciones adversas de la experiencia poscomercialización aparecen también listadas en la Tabla 1. Las reacciones adversas se ordenan por la clasificación de órganos y sistemas y con las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$).

Tabla 1
Reacciones adversas ordenadas por frecuencia y clasificación de órganos del sistema MedDRA

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección de las vías respiratorias altas; infección de las vías urinarias
Trastornos de la sangre y sistema linfático	
Raros:	Agranulocitosis ¹
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes:	Angioedema ¹
Frecuencia no conocida	Anafilaxia ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Pérdida de peso, pérdida de apetito
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea
Frecuentes:	Mareo, somnolencia, disgeusia, letargo
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Disnea, tos, tos productiva
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Dispepsia, náuseas, diarrea
Frecuentes:	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar de estómago, gastritis, constipación, flatulencia
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Elevación de ALT, elevación de AST, elevación de gamma glutamil transferasa
Raros:	Elevación de la bilirrubina sérica total en combinación con elevaciones de la ALT y AST ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad
Frecuentes:	Prurito, eritema, sequedad de piel, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Mialgia, artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Cansancio
Frecuentes:	Astenia, dolor torácico no cardíaco
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes:	Quemaduras solares

1. Identificado a través de farmacovigilancia post-comercialización.

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia clínica respecto de la sobredosificación es limitada. Se administraron varias dosis de Pirfenidona hasta un total de 4806 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. En caso de sospecha de sobredosis, debería proporcionarse atención médica adecuada de apoyo, lo que incluye el monitoreo de signos vitales y la observación del estado clínico del paciente.

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

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666/2247

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna): Tel: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas: Tel: (011)4654-6648/4658-7777

Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15° y 30°C.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

PRESENTACIÓN

Se presenta en estuches conteniendo 90 comprimidos recubiertos.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N°: 59.335

Elaborado por: Laboratorio LKM S.A.

Av. Brig. Juan Manuel de Rosas 2969, José León Suarez, San Martín, Prov. de Buenos Aires.

Director Técnico: Farm. Eduardo P. Bruzzone

Fecha última revisión: Octubre 2020.