

Pirfex

Pirfenidona 267 mg

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

EVEREX
PHARMACEUTICALS

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene

Pirfenidona 267 mg - Excipientes: Celulosa microcristalina 180 mg; Croscarmelosa sódica 20 mg, Estearato de Magnesio 4 mg, Componentes de la cápsula: FD&C Azul #1 0,0265 mg, FD&C Rojo #40 0,0030 mg, Dióxido de Titanio 1,7248 mg, Gelatina 96,2457 mg.

Descripción

PIRFEX son cápsulas duras de color azul.

Indicaciones

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

Acción Terapéutica

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, otros inmunosupresores, código ATC: L04AX05.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

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).

Farmacocinética

Absorción

La administración de 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. Según estudios publicados, 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 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, varía entre el 50% y el 58% en las concentraciones observadas en estudios clínicos publicados (entre 1 y 100 µg/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.

Metabolismo

Aproximadamente el 70-80% de Pirfenidona es metabolizada mediante CYP1A2, y en menor proporción por otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1. En los estudios in vitro e in vivo publicados hasta la fecha no se ha detectado ninguna actividad del metabolito principal (5-carboxipirfenidona), ni siquiera en concentraciones o dosis muy por encima de las asociadas a la actividad de la propia Pirfenidona.

Eliminación

El clearance de Pirfenidona por vía oral parece ser modestamente saturable. En un estudio publicado 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

En un estudio comparativo publicado, se estudió la farmacocinética de Pirfenidona y del metabolito 5-carboxi-pirfenidona en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y en sujetos con función hepática normal. Los resultados indicaron un aumento medio del 60% en la exposición a Pirfenidona después de administrar una dosis única de 801 mg de Pirfenidona (3 cápsulas de 267 mg) en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Pirfenidona debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada y se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2 (ver secciones "Posología y forma de administración" y "Advertencias y precauciones"). Pirfenidona está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal (ver "Posología y forma de administración" y "Contraindicaciones").

- Pacientes con Insuficiencia Renal

Según datos publicados, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de Pirfenidona en sujetos con insuficiencia renal de leve a grave, con respecto a los sujetos con función renal normal. La sustancia original se metaboliza predominantemente a 5-carboxi-pirfenidona, y la farmacocinética de este metabolito está alterada en sujetos con insuficiencia renal moderada a grave. No obstante, la cantidad esperada de acumulación del metabolito en estado de equilibrio no es importante desde el punto de vista farmacodinámico, debido a que la semivida de eliminación terminal es de sólo 1-2 horas en estos sujetos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada que estén recibiendo Pirfenidona. Pirfenidona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min) o enfermedad renal terminal que requiere diálisis (ver "Posología y forma de administración" y "Contraindicaciones").

Los análisis farmacocinéticos de poblaciones realizados en 4 estudios publicados 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 publicados de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas publicados se observaron aumentos del peso del hígado en ratones, ratas y perros, a menudo acompañados de hipertrofia centrilobular hepática. Este efecto fue reversible al suspender el tratamiento. En los estudios publicados de carcinogenicidad realizados en ratas y ratones, se observó un aumento en 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 publicados 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 publicados 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 ratas, sin evidencias de teratogenicidad en ratas (1.000 mg/Kg/día) ni en conejos (300 mg/Kg/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/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/día) se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal. Los estudios publicados, realizados en 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 a la 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. Datos publicados muestran que 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 con Pirfenidona debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la FPI.

Posología

Adultos

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

- Días 1 a 7: una cápsula, tres veces al día (801 mg/día)
- Días 8 a 14: dos cápsulas, tres veces al día (1.602 mg/día)
- A partir del día 15: tres cápsulas, tres veces al día (2.403 mg/día)

La dosis diaria recomendada de 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.

Los pacientes que discontinúen 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 consideraciones especiales de empleo

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 cápsulas (267 mg - 534 mg) 2 o 3 veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según el paciente la vaya tolerando. Si los síntomas persisten, es posible que haya que indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante 1 o 2 semanas hasta la remisión de los síntomas.

Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad: Si el paciente experimenta una reacción o erupción cutánea de leve a moderada por fotosensibilidad, se le debe recordar la recomendación de utilizar diariamente crema de protección solar y evitar la exposición al sol (ver "Advertencias y precauciones"). Se puede reducir la dosis de Pirfenidona a 3 cápsulas diarias (1 cápsula tres veces al día). Si persiste la erupción cutánea al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con Pirfenidona 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 "Advertencias y precauciones"). Una vez que remita la erupción cutánea, podrá reanudar el tratamiento con Pirfenidona 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 dadas en la sección ver "Advertencias y precauciones".

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 Pirfenidona en esta población. Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2 (ver "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción" y Farmacocinética"). Pirfenidona no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal, por lo que no debe utilizarse en pacientes con esos trastornos (ver "Contraindicaciones", "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción" y Farmacocinética"). Se recomienda vigilar la función hepática durante el tratamiento y realizar los ajustes necesarios de la dosis en caso de elevación de las enzimas hepáticas (ver "Advertencias y precauciones" y Farmacocinética").

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No se recomienda el tratamiento con Pirfenidona en pacientes con insuficiencia renal grave (CLCr < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis (ver "Contraindicaciones" y "Farmacocinética").

Población pediátrica

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

Forma de administración

PIRFEX es para administración por vía oral. Las cápsulas se deben tragar enteras con agua y con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos (ver "Reacciones adversas" y "Farmacocinética").

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula.
- Antecedentes de angioedema con Pirfenidona.
- Uso concomitante de Fluvoxamina.
- Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.
- Insuficiencia renal grave (CLCr < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Función hepática

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 PIRFEX, 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 el del estudio, 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 hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento con Pirfenidona y no volver a reanudarlo en ese paciente.

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

Pacientes con 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 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 este medicamento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2 (ver secciones "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Pirfenidona no se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática grave, por lo que no se recomienda su administración a esos pacientes.

Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad

Durante el tratamiento con 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 y forma de administración").

Angioedema

Se han publicado 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 Pirfenidona tras la comercialización. 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 se deben tratar de acuerdo con las normas asistenciales. Pirfenidona no se debe utilizar en pacientes con antecedentes de angioedema debido a Pirfenidona (ver "Contraindicaciones").

Mareos

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. 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 duración promedio 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. El médico debe vigilar el peso del paciente, y cuando lo considere necesario, 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 del jugo exprimido de pomelo se ha relacionado con la inhibición de CYP1A2 y debe evitarse durante el tratamiento con Pirfenidona.

Fluvoxamina e Inhibidores de CYP1A2

En un estudio en fase 1 publicado, 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. Pirfenidona está contraindicado en pacientes que estén tomando también Fluvoxamina. 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 clearance 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 ej.: Enoxacina) tienen potencial de 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 801 mg al día (una cápsula, tres veces al día). Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados por si aparecieran reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con Pirfenidona. Suspenda el tratamiento con PIRFEX si fueran necesario.

La administración conjunta de Pirfenidona y Ciprofloxacina de 750 mg (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 Pirfenidona debe reducirse a 1.602 mg al día (2 cápsulas, tres veces al día). Pirfenidona debe utilizarse con precaución también cuando Ciprofloxacina se utiliza a una dosis de 250 mg o 500 mg una o dos veces al día.

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

En un estudio de interacción en fase 1 publicado, se evaluó el efecto del tabaco (inductor de CYP1A2) en la farmacocinética de Pirfenidona, se observó que la exposición a Pirfenidona en los fumadores fue un 50% 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 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 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

Embarazo

No existen datos del uso de Pirfenidona en 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/día) se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal. Como medida de precaución, se aconseja evitar el uso de PIRFEX 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 Pirfenidona para la madre.

Fertilidad

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

Capacidad para conducir y manejar máquinas

Pirfenidona puede causar cansancio y mareos, lo que puede afectar la capacidad conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia según estudios clínicos publicados 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%). Se registraron reacciones adversas graves con frecuencias similares entre los pacientes tratados con 2.403 mg/día de Pirfenidona y placebo en estudios clínicos publicados.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que aparecieron durante el tratamiento en 623 pacientes a la dosis recomendada de 2.403 mg/día de Pirfenidona, en tres estudios fundamentales en fase 3 publicados, son presentadas en la Tabla 1. Las reacciones se ordenan de acuerdo con la clasificación de órganos y sistemas, y dentro de cada categoría por frecuencia. También son listadas las reacciones adversas publicadas de la experiencia post-comercialización.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), y se presentan en orden decreciente de gravedad.

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

Clasificación MedDRA para sistemas y órganos	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1,000 a < 1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Infecciones e infestaciones	-	Infección de las vías respiratorias altas Infección de vías urinarias altas.	-	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	-	-	-	Agranulocitosis*
Trastornos del sistema inmunológico	-	-	Angioedema*	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Pérdida de peso, pérdida de apetito.	-	-
Trastornos psiquiátricos	-	Insomnio	-	-
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo, somnolencia, disgeusia, letargo.	-	-
Trastornos vasculares	-	Sofocos	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	-	Disnea, tos, tos productiva.	-	-
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia, náuseas, diarrea.	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar de estómago, gastritis, estreñimiento, flatulencia.	-	-
Trastornos hepato biliares	-	Elevación de ALT, elevación de AST, elevación de gamma glutamiltransferasa.	-	Elevación de la bilirrubina sérica total en combinación con elevaciones de ALT y AST*

Clasificación MedDRA para sistemas y órganos	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1,000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad.	Prurito, eritema, sequedad de la piel, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica.	-	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	-	Mialgia, artralgia.	-	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio	Astenia, dolor torácico no cardíaco.	-	-
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	-	Quemaduras solares.	-	-

* Identificación a través de datos de Farmacovigilancia post-comercialización publicados.

Reporte de reacciones adversas

El reporte de sospechas de eventos adversos es importante en productos tras su autorización. Esto permite continuar monitoreando el balance riesgo/beneficio de los medicamentos.

Se invita a los profesionales de la salud a reportar eventos adversos mediante la página de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234

SOBREDOSIFICACIÓN

Existen pocos datos clínicos de sobredosis. En un estudio publicado, se administraron varias dosis de Pirfenidona hasta un total de 4.806 mg/día en forma de seis cápsulas de 267 mg tres veces al día a voluntarios adultos sanos durante un 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.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: (011) 4941-6191/6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: (011) 4801-5555.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

PRESENTACIÓN

180 y 270 cápsulas duras de color azul.

CONSERVACIÓN

Almacenar a temperatura ambiente menor a 30°C, en su envase original.

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° 58838

EVEREX Argentina S.A.

García de Cossio 6160, CABA, Argentina.

Directora Técnica:

Silvia A. Manuel - Farmacéutica

Elaborado en: DONATO, ZURLO & CIA S.A.

Virgilio 844, Buenos Aires, Argentina.

Rev. 05/2019

Pirfex
Pirfenidona 267 mg

 **EVEREX**
PHARMACEUTICALS

PRMA0101-02