



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

PIRFENIDONA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otros inmunosupresores.

Código ATC: L04AX05.

3.1. Farmacodinamia

La pirfenidona redujo el daño pulmonar visible, el contenido de hidroxiprolina del tejido pulmonar, el edema (relación entre el peso pulmonar húmedo y seco) y el índice histológico en modelos de fibrosis pulmonar inducidos por la bleomicina. Además, la administración de pirfenidona redujo de manera significativa las elevaciones de la interleucina (IL)-1Beta, la IL-6, la proteína quimiotáctica de los monocitos 1 y la IL 12p40 inducidas por la bleomicina en modelo de fibrosis pulmonar.

En sistemas celulares, la pirfenidona suprimió la proliferación de fibroblastos, atenuó la producción de citosinas profibróticas, entre ellas el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el factor de crecimiento transformante beta de líneas de células macrofágicas humanas, fomentó la liberación de colagenasa a partir de los fibroblastos, y redujo la acumulación de componentes de la matriz extracelular, sobre todo de colágeno.

3.2. Farmacocinética

Absorción

La administración de la pirfenidona con alimentos reduce considerablemente la $C_{m\acute{a}x}$ (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 postprandiales, la velocidad de absorción de pirfenidona disminuyó, mientras que el AUC en condiciones postprandiales 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 postprandiales que en el grupo en ayunas. Por consiguiente, se recomienda la administración con alimentos para reducir la incidencia de náuseas y mareos.

La biodisponibilidad de pirfenidona no se ha determinado en el ser humano.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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. 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 escasa.

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. En los estudios *in vitro* e *in vivo* realizados no se ha detectado ninguna actividad del metabolito principal (5-carboxi-irfenidona), ni siquiera en concentraciones o dosis muy por encima de las asociadas a la actividad de la propia pirfenidona.

Eliminación

El aclaramiento de pirfenidona por vía, 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.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

En estudios de toxicidad de dosis repetidas 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 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. 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 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 (mayor o igual 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 (mayor o igual 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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA) No se considera que pirfenidona represente un riesgo potencial para las aguas superficiales, los microorganismos y las aguas subterráneas o los invertebrados que viven en los sedimentos.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

3 cápsulas de 267 mg, cada 8 horas con alimentos, o un total de 2.403 mg/día. La dosis debe aumentarse gradualmente, durante un periodo de 14 días, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 9 cápsulas al día, de la siguiente forma:

Días 1 - 7: 1 cápsula, cada 8 horas (801 mg/día).

Días 8 - 14: 2 cápsulas, cada 8 horas (1.602 mg/día).

Del día 15 en adelante: 3 cápsulas cada 8 horas (2.403 mg/día).

5.2. Dosis máxima

2.403 mg/día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de la dosis. pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No se recomienda el tratamiento con pirfenidona en pacientes con insuficiencia renal grave ($CrCl < 30$ mL/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis.

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

recomienda precaución cuando se administre el tratamiento con pirfenidona en esta población.

No se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario el ajuste de la dosis.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se administre en niños.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Para administración por vía oral. Las cápsulas se deben tragar enteras con agua y con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Muy Frecuentes: Infección de las vías respiratorias altas.

Frecuentes: Infección de las vías urinarias.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Angioedema.

Frecuencia no conocida: Anafilaxia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Anorexia, pérdida de peso, pérdida de apetito.

Poco frecuentes: Hiponatremia.

Trastornos psiquiátricos



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Muy frecuentes: Insomnio.

Frecuentes: Somnolencia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea, mareo.

Frecuentes: 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, estreñimiento, flatulencia.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Elevación de ALT, elevación de AST, elevación de gamma glutamil transferasa

Poco frecuentes: Elevación de la bilirrubina sérica total en combinación con elevaciones de la ALT y AST1, daño hepático inducido por el fármaco

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.

Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Frecuentes: Quemaduras solares.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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 toronja se ha relacionado con la inhibición de CYP1A2 y debe evitarse durante el tratamiento con pirfenidona.

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 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 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 pirfenidona si fuera necesario.

La administración conjunta de pirfenidona y 750 mg de ciprofloxacino (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 1.602 mg al día (dos cápsulas, tres veces al día).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 (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).

Se 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 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.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Este producto causa elevación de las transaminasas, 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. En caso de aumentos mayores a 2 o 3 veces el valor normal de transaminasas y/o aumento de la bilirrubina debe suspenderse temporalmente hasta lograr estabilidad para reiniciar el tratamiento.

Recomendaciones en pacientes con elevación de ALT/AST: Si el paciente presenta elevaciones de la aminotransferasa entre >3 y ≤ 5 veces el LSN después de iniciar el tratamiento con pirfenidona, se debe suspender cualquier medicamento que pueda interferir con pirfenidona, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está médicamente indicado, se debe reducir o interrumpir la dosis de pirfenidona. Cuando



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 la aminotransferasa ≤ 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 la aminotransferasa > 5 veces por encima del LSN, se debe suspender el tratamiento con pirfenidona y no volver a reanudarlo en ese paciente.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (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 (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. Pirfenidona no se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática grave, por lo que no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Durante el tratamiento se debe evitar o reducir al mínimo la exposición a la luz solar directa (incluidas las lámparas de luz ultravioleta). Se debe indicar a los pacientes que utilicen a diario un protector solar eficaz, que vistan ropa que los proteja de la exposición solar y que eviten usar medicamentos conocidos por causar 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.

Se han recibido notificaciones de angioedema (algunas graves), como edema 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. Pirfenidona no se debe utilizar en pacientes con antecedentes de angioedema debido a este principio activo.

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. Si los mareos no mejoran o se



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

hacen más intensos, es posible que haya que ajustar la dosis o incluso interrumpir el tratamiento con pirfenidona.

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.

Se ha descrito pérdida de peso en pacientes tratados con pirfenidona. 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.

Si el paciente presenta eventos adversos gastrointestinales y los síntomas persisten, se puede reducir la dosis a 1 - 2 cápsulas (267 - 534 mg) 2 - 3 veces al día y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según la vaya tolerando el paciente.

8.2. Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

No se han observado efectos perjudiciales para la fertilidad en los estudios preclínicos.

8.5. 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.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal

Insuficiencia renal grave (CrCl < 30 mL/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis

Antecedentes de angioedema con pirfenidona

Uso concomitante de fluvoxamina.

Embarazo.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Existe una experiencia clínica limitada con las sobredosis. 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.

10.2. Tratamiento

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.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Diciembre de 2022