

REF. N° RF1966756

REG. ISP N° F-27557/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FEDONAX comprimidos recubiertos 801 mg**

---

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

FEDONAX comprimidos recubiertos **534 mg**

FEDONAX comprimidos recubiertos **801 mg**

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

FEDONAX comprimidos recubiertos **534 mg**

Cada comprimido recubierto contiene 534 mg de Pirfenidona

FEDONAX comprimidos recubiertos **801 mg**

Cada comprimido recubierto contiene 801 mg de Pirfenidona

Para la lista completa de excipientes, revisar sección 6.1

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

FEDONAX comprimidos recubiertos **534 mg**: comprimidos recubiertos, biconvexos, **color naranja**, ovalados, de aproximadamente 16,25 x 8,45 mm, lisos por ambas caras.

FEDONAX comprimidos recubiertos **801 mg**: comprimidos recubiertos, biconvexos, **color marrón**, ovalados, de aproximadamente 20,15 x 9,45 mm, lisos por ambas caras.

**4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS**

**4.1 Indicaciones Terapéuticas**

FEDONAX está indicado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

**4.2 Posología y método de administración**

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

Posología

Adultos

Al iniciar el tratamiento, la dosis debe ajustarse a la dosis diaria recomendada de **2403 mg/día** durante un período de 14 días de la siguiente manera:

Días 1 a 7: dosis de 267 mg administrada tres veces al día (801 mg/día)

Días 8 a 14: dosis de 534 mg administrada tres veces al día (1602 mg/día)

Día 15 en adelante: dosis de 801 mg administrada tres veces al día (2403 mg/día)

REF. N° RF1966756

REG. ISP N° F-27557/23

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FEDONAX comprimidos recubiertos 801 mg

---

La dosis diaria de mantenimiento recomendada de pirfenidona es de 801 mg tres veces al día con alimentos, para un total de 2403 mg/día.

No se recomiendan dosis superiores a 2403 mg/día para ningún paciente (ver sección 4.9).

Los pacientes que pierden 14 días consecutivos o más de tratamiento con FEDONAX deben reiniciar la terapia siguiendo el régimen inicial de 2 semanas hasta la dosis diaria recomendada.

Para la interrupción del tratamiento de menos de 14 días consecutivos, la dosis se puede reanudar a la dosis diaria recomendada anteriormente sin ajuste de dosis

### Ajustes de dosis y otras consideraciones para un uso seguro

**Acontecimientos gastrointestinales:** En pacientes que presenten intolerancia al tratamiento debido a reacciones adversas gastrointestinales, se debe recordar a los pacientes que tomen el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, la dosis de pirfenidona puede reducirse a 267 mg – 534 mg, dos o tres veces al día con alimentos y luego volver a escalar a la dosis diaria recomendada según se tolere. Si los síntomas continúan, se puede indicar a los pacientes que interrumpan el tratamiento durante una o dos semanas para permitir que los síntomas se resuelvan.

**Reacción de fotosensibilidad o erupción cutánea:** Se debe recordar a los pacientes que experimenten una reacción de fotosensibilidad o erupción cutánea de leve a moderada que usen protector solar diariamente y eviten la exposición al sol (ver sección 4.4). La dosis de pirfenidona puede reducirse a 801 mg por día (267 mg tres veces al día). Si la erupción persiste después de 7 días, se debe interrumpir el tratamiento con FEDONAX durante 15 días, con una reescalada a la dosis diaria recomendada.

Se debe indicar a los pacientes que experimenten una reacción de fotosensibilidad grave o erupción cutánea que interrumpan la dosis y consulten a un médico (ver sección 4.4). Una vez que se haya resuelto la erupción, se puede volver a administrar FEDONAX y aumentar hasta la dosis diaria recomendada según el criterio del médico.

**Función hepática:** En caso de elevación significativa de alanina y/o aspartato aminotransferasas (ALT/AST) con o sin elevación de bilirrubina, se debe ajustar la dosis de pirfenidona o suspender el tratamiento de acuerdo con las pautas enumeradas en la sección 4.4.

### Población especial

#### Tercera edad

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más (ver sección 5.2).

#### Deterioro hepático

REF. N° RF1966756

REG. ISP N° F-27557/23

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FEDONAX comprimidos recubiertos 801 mg

---

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (es decir, Clase A y B de ChildPugh). Sin embargo, dado que los niveles plasmáticos de pirfenidona pueden aumentar en algunos individuos con insuficiencia hepática de leve a moderada, se debe tener precaución con el tratamiento con FEDONAX en esta población. **Vigilar de cerca los signos de toxicidad si la pirfenidona se usa concomitantemente con inhibidores de una o más isoenzimas CYP involucradas en el metabolismo de la pirfenidona. Se recomienda controlar la función hepática durante el tratamiento; es posible que sea preciso ajustar la dosis si se producen elevaciones de los valores analíticos.** El tratamiento con FEDONAX no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. FEDONAX debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30-50 ml/min). FEDONAX no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl <30 ml/min) o enfermedad renal terminal que requiera diálisis (ver secciones 4.3 y 5.2).

### Población pediátrica

No existe un uso relevante de FEDONAX en la población pediátrica para la indicación de FPI

### Método de administración

FEDONAX es para uso oral. Los comprimidos deben tragarse con agua y con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos (ver secciones 4.8 y 5.2).

## 4.3 CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de angioedema con pirfenidona (ver sección 4.4).
- Uso concomitante de fluvoxamina (ver sección 4.5).
- Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal (ver las secciones 4.2 y 4.4).
- Insuficiencia renal grave (CrCl <30 ml/min) o enfermedad renal terminal que requiera diálisis (ver secciones 4.2 y 5.2).

## 4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

### Función hepática

Se han notificado -con frecuencia- niveles elevados de transaminasas en pacientes tratados con pirfenidona. Se deben realizar pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de iniciar

**REF. N° RF1966756**

**REG. ISP N° F-27557/23**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FEDONAX comprimidos recubiertos 801 mg**

---

el tratamiento con FEDONAX, y también posteriormente a intervalos mensuales durante los primeros 6 meses y luego cada 3 meses (ver sección 4.8).

Si un paciente presenta un aumento de aminotransferasa  $>3$  a  $<5$  x ULN sin aumento de bilirrubina y sin síntomas ni signos de daño hepático inducido por fármacos después de iniciar el tratamiento con FEDONAX, se deben descartar otras causas y se debe vigilar de cerca al paciente. Se debe considerar la suspensión de otros medicamentos asociados con toxicidad hepática. Si es clínicamente apropiado, se debe reducir o interrumpir la dosis de pirfenidona. Una vez que las pruebas de función hepática estén dentro de los límites normales, FEDONAX puede volver a aumentarse a la dosis diaria recomendada si se tolera.

Daño hepático producido por fármacos

Con poca frecuencia, las elevaciones de AST y ALT se asociaron con aumentos de bilirrubina concomitantes. Después de la comercialización se han notificado casos de daño hepático grave inducido por fármacos, incluidos casos aislados con desenlace mortal (ver sección 4.8).

Además de la monitorización regular recomendada de las pruebas de función hepática, se debe realizar una evaluación clínica inmediata y la medición de las pruebas de función hepática en pacientes que reportan síntomas que pueden indicar daño hepático, incluyendo fatiga, anorexia, dolor abdominal superior derecho, incomodidad, orina oscura o ictericia.

Si un paciente presenta un aumento de aminotransferasa  $>3$  a  $<5$  x LSN acompañado de hiperbilirrubinemia o signos o síntomas clínicos indicativos de daño hepático, se debe interrumpir el tratamiento con FEDONAX de forma permanente y no se debe volver a tratar al paciente.

Si un paciente muestra una elevación de la aminotransferasa a  $\geq 5$  x LSN, se debe suspender el tratamiento con FEDONAX de forma permanente y no se debe volver a tratar al paciente.

Deterioro hepático

En sujetos con insuficiencia hepática moderada (es decir, Clase B de Child-Pugh), la exposición a pirfenidona aumentó en un 60 %. FEDONAX debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática preexistente de leve a moderada (es decir, Clase A y B de Child-Pugh) dado el potencial de aumento de exposición a pirfenidona. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando, adicionalmente, un inhibidor conocido de CYP1A2 (ver secciones 4.5 y 5.2). La pirfenidona no se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática grave, por lo que FEDONAX no debe utilizarse en pacientes con esta condición (ver sección 4.3).

Reacción fotosensible y sarpullido

Se debe evitar o minimizar la exposición a la luz solar directa (incluidas las lámparas solares) durante el tratamiento con FEDONAX. Se debe instruir a los pacientes para que usen protector

REF. N° RF1966756

REG. ISP N° F-27557/23

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FEDONAX comprimidos recubiertos 801 mg

---

solar todos los días, usen ropa que los proteja contra la exposición al sol y eviten otros medicamentos que se sabe que causan fotosensibilidad. Los pacientes deben informar a su médico sobre los síntomas de reacción fotosensible o sarpullido. Las reacciones de fotosensibilidad severas son poco comunes. Puede ser necesario ajustar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento en casos leves o graves de reacción de fotosensibilidad o exantema (ver sección 4.2).

### Reacciones cutáneas graves

El síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN), que pueden poner en peligro la vida o causar la muerte, se han notificado con el tratamiento de pirfenidona. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe retirar inmediatamente FEDONAX. Si el paciente ha desarrollado SJS o NET con el uso de pirfenidona, no se debe reiniciar el tratamiento con FEDONAX y se debe suspender de forma permanente.

### Angioedema/anafilaxia

Se han recibido informes de angioedema (algunos graves) como hinchazón de la cara, los labios y/o la lengua que pueden estar asociados con dificultad para respirar o sibilancias; esto, en relación con el tratamiento de pirfenidona. También se han recibido informes de reacciones anafilácticas, por tanto, los pacientes que desarrollen signos o síntomas de angioedema o reacciones alérgicas graves tras la administración de FEDONAX deben interrumpir inmediatamente el tratamiento. Los pacientes con angioedema o reacciones alérgicas graves deben tratarse de acuerdo con el estándar de atención. FEDONAX no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de angioedema o hipersensibilidad debida a la pirfenidona (ver sección 4.3).

### Mareos

Se han notificado mareos en pacientes que toman pirfenidona. Por tanto, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de emprender actividades que requieran agilidad mental o coordinación (ver sección 4.7). En estudios clínicos, la mayoría de los pacientes que experimentaron mareos tuvieron un solo evento y la mayoría de los eventos se resolvieron, con una mediana de duración de 22 días. Si los mareos no mejoran o si empeoran en intensidad, ajuste de la dosis o incluso la suspensión de FEDONAX puede estar justificada.

### Fatiga

Se han notificado casos de fatiga en pacientes que toman pirfenidona. Por tanto, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de emprender actividades que requieran agilidad mental o coordinación (ver sección 4.7).

REF. N° RF1966756

REG. ISP N° F-27557/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FEDONAX comprimidos recubiertos 801 mg**

---

Pérdida de peso

Se ha notificado pérdida de peso en pacientes tratados con pirfenidona (ver sección 4.8). Los médicos deben controlar el peso del paciente y, cuando corresponda, fomentar una mayor ingesta calórica si se considera que la pérdida de peso tiene importancia clínica.

Hiponatremia

Se ha notificado hiponatremia en pacientes tratados con pirfenidona (ver sección 4.8). Dado que los síntomas de hiponatremia pueden ser sutiles y enmascarados por la presencia de morbilidades concomitantes, se recomienda la monitorización periódica de los parámetros de laboratorio pertinentes, especialmente en presencia de signos y síntomas evocadores como náuseas, dolor de cabeza o mareos.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

**4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Aproximadamente el 70-80 % de la pirfenidona se metaboliza a través de CYP1A2 con contribuciones menores de otras isoenzimas CYP, incluidas CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

El consumo de jugo de pomelo está asociado con la inhibición de CYP1A2, por lo que debe evitarse durante el tratamiento con pirfenidona.

Fluvoxamina e inhibidores de CYP1A2

En un estudio de Fase 1, la administración conjunta de pirfenidona y fluvoxamina (un potente inhibidor de CYP1A2 con efectos inhibitorios sobre otras isoenzimas CYP [CYP2C9, 2C19 y 2D6]) resultó en un aumento de 4 veces en la exposición a pirfenidona en pacientes no fumadores.

FEDONAX está contraindicado en pacientes que consumen fluvoxamina (ver sección 4.3). La fluvoxamina debe suspenderse antes de iniciar el tratamiento con FEDONAX y debe evitarse durante la terapia con FEDONAX debido al aclaramiento reducido de pirfenidona. Durante el tratamiento con pirfenidona se deben evitar otras terapias que son inhibidores tanto de CYP1A2 como de una o más isoenzimas CYP involucradas en el metabolismo de pirfenidona (p. ej., CYP2C9, 2C19 y 2D6).

**REF. N° RF1966756**

**REG. ISP N° F-27557/23**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FEDONAX comprimidos recubiertos 801 mg**

---

Las extrapolaciones in vitro e in vivo indican que los inhibidores potentes y selectivos de CYP1A2 (p. ej., enoxacina) tienen el potencial de aumentar la exposición a la pirfenidona, aproximadamente, de 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 monitoreados de cerca por la aparición de reacciones adversas asociadas con la terapia con pirfenidona. Se debe interrumpir el tratamiento con FEDONAX si es necesario (ver las secciones 4.2 y 4.4).

La coadministración de pirfenidona y 750 mg de ciprofloxacino (un inhibidor moderado de CYP1A2) aumentó la exposición a pirfenidona en un 81 %. Si no se puede evitar la dosis de 750 mg dos veces al día de ciprofloxacino, la dosis de pirfenidona debe reducirse a 1602 mg al día (dos cápsulas, tres veces al día). La pirfenidona debe usarse con precaución cuando se usa ciprofloxacino con 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, propafenona).

También se debe tener especial cuidado si los inhibidores de CYP1A2 se usan concomitantemente con inhibidores potentes de una o más isoenzimas CYP implicadas en el metabolismo de pirfenidona, como CYP2C9 (p. ej., amiodarona, fluconazol), 2C19 (p. ej., cloranfenicol) y 2D6 (p. ej., fluoxetina, paroxetina).

Tabaquismo e inductores de CYP1A2

Un estudio de interacción de Fase 1 evaluó el efecto de fumar cigarrillos (inductor de CYP1A2) sobre la farmacocinética de pirfenidona. La exposición a pirfenidona en fumadores fue del 50% de la observada en no fumadores. Fumar tiene el potencial de inducir la producción de enzimas hepáticas y, por lo tanto, aumentar la eliminación del medicamento y disminuir la exposición. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP1A2, incluido el tabaquismo, durante el tratamiento con FEDONAX en función de la relación observada entre el tabaquismo y su potencial para inducir CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que suspendan el uso de inductores potentes de CYP1A2 y que dejen de fumar antes y durante el tratamiento con pirfenidona.

El uso concomitante de inductores moderados de CYP1A2 (p. ej., omeprazol) puede provocar una disminución de los niveles plasmáticos de pirfenidona.

REF. N° RF1966756

REG. ISP N° F-27557/23

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FEDONAX comprimidos recubiertos 801 mg

---

La coadministración de medicamentos que actúan como potentes inductores, tanto de CYP1A2 como de otras isoenzimas CYP implicadas en el metabolismo de pirfenidona (p. ej., rifampicina), puede provocar una disminución insignificante de los niveles plasmáticos de pirfenidona. Estos medicamentos deben evitarse siempre que sea posible.

### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

#### Embarazo

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

En animales, la transferencia placentaria de pirfenidona y/o sus metabolitos ocurre con el potencial de acumulación de pirfenidona y/o sus metabolitos en el líquido amniótico.

A dosis altas ( $\geq 1\ 000$  mg/kg/día), las ratas mostraron una prolongación de la gestación y una reducción de la viabilidad fetal.

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

#### Lactancia

Se desconoce si la pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han mostrado que la pirfenidona y/o sus metabolitos en la leche se excretan con el potencial de acumulación de pirfenidona y/o sus metabolitos en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir un riesgo para el lactante.

Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con FEDONAX, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia con FEDONAX para la madre.

#### Fertilidad

En los estudios preclínicos, no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

FEDONAX puede provocar mareos y fatiga, lo que podría tener una influencia moderada sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas, por lo que los pacientes deben tener precaución al conducir o manejar maquinaria si experimentan estos síntomas.

### 4.8 Efectos indeseables

#### Resumen del perfil de seguridad



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FEDONAX comprimidos recubiertos 801 mg

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante la experiencia del estudio clínico con pirfenidona a una dosis de 2403 mg/día en comparación con el placebo, respectivamente, fueron náuseas (32,4 % frente a 12,2 %), erupción cutánea (26,2 % frente a 7,7 %), diarrea (18,8 % frente a 14,4 %), fatiga (18,5 % frente a 10,4 %), dispepsia (16,1 % frente a 5,0 %), disminución del apetito (20,7 % frente a 8,0 %), dolor de cabeza (10,1 % frente a 7,7 %) y reacción de fotosensibilidad (9,3 % frente a 1,1 %).

### Lista tabulada de reacciones adversas

La seguridad de la pirfenidona ha sido evaluada en estudios clínicos que incluyeron 1.650 voluntarios y pacientes. Se han investigado más de 170 pacientes en estudios abiertos durante más de cinco años y algunos hasta 10 años.

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas notificadas con una frecuencia de  $\geq 2$  % en 623 pacientes que recibieron pirfenidona a la dosis recomendada de 2403 mg/día en tres estudios pivotaes de Fase 3. Las reacciones adversas de la experiencia posterior a la comercialización también se enumeran en la Tabla 1. Las reacciones adversas se enumeran por sistema de clasificación de órganos (SOC) y dentro de cada grupo 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)] las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

<b>Tabla 1 Reacciones adversas por SOC y frecuencia MedDRA</b>	
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
Frecuentes	Infección del tracto urinario
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Poco frecuente	Agranulocitosis <sup>1</sup>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Poco frecuente	Angioedema <sup>1</sup>
No conocida	Anafilaxia <sup>1</sup>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuente	Disminución de peso; disminución del apetito
Poco frecuente	Hiponatremia <sup>1</sup>
<b>Desórdenes psiquiátricos</b>	
Muy frecuente	Insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuente	Dolor de cabeza; Mareo
Frecuente	Somnolencia; disgeusia; letargo

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FEDONAX comprimidos recubiertos 801 mg**

<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuente	Sofocamiento
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Muy frecuente	Disnea; tos
Frecuente	Tos productiva
<b>Desordenes gastrointestinales</b>	
Muy Frecuente	Dispepsia; náuseas; diarrea; enfermedad por reflujo gastroesofágico; vómitos; estreñimiento
Frecuente	Distensión abdominal; malestar abdominal; dolor abdominal; dolor abdominal superior; malestar estomacal; gastritis; flatulencia
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
Frecuente	Aumento de ALT; aumento de AST; aumento de gamma glutamil transferasa
Poco frecuente	La bilirrubina sérica total aumentó en combinación con aumentos de ALT y AST <sup>1</sup> ; Daño hepático inducido por fármacos <sup>2</sup>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy Frecuente	Sarpullido
Frecuente	Reacción de fotosensibilidad; prurito; eritema; piel seca; erupción eritematosa; erupción macular; sarpullido pruriginoso
Desconocida	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>1</sup> ; necrólisis epidérmica tóxica <sup>1</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy Frecuente	Artralgia
Frecuente	Mialgia
<b>Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio</b>	
Muy Frecuente	Fatiga
Frecuente	Astenia; dolor torácico no cardíaco
<b>Envenenamiento por lesiones y complicaciones del procedimiento</b>	
Frecuente	Bronceado

1. Identificado a través de la vigilancia posterior a la comercialización

2. Se han identificado casos de daño hepático grave inducido por fármacos -incluidos informes con desenlace mortal- a través de la vigilancia posterior a la comercialización (ver las secciones 4.3, 4.4).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

*Disminución del apetito*

Durante los ensayos clínicos fundamentales, los casos de disminución del apetito fueron fácilmente manejables y, en general, no se asociaron con secuelas significativas. Con poca

**REF. N° RF1966756**

**REG. ISP N° F-27557/23**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FEDONAX comprimidos recubiertos 801 mg**

---

frecuencia, los casos de disminución del apetito se asociaron con una pérdida de peso significativa y requirieron intervención médica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar de las sospechas de reacciones adversas del medicamento después de su autorización. Permite el seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de notificación que figura en el Apéndice V.

**4.9 Sobredosis**

Hay experiencia clínica limitada con casos de sobredosis. Se administraron dosis múltiples de pirfenidona hasta una dosis 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 de dosis de 12 días. Las reacciones adversas fueron leves, transitorias y consistentes con las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia para la pirfenidona.

En caso de sospecha de sobredosis, se debe proporcionar atención médica de apoyo que incluya el control de los signos vitales y una estrecha observación del estado clínico del paciente.

**5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: tros inmunosupresores, código ATC: L04AX05

El mecanismo de acción de la pirfenidona no ha sido completamente establecido. Sin embargo, los datos existentes sugieren que la pirfenidona ejerce propiedades tanto antifibróticas como antiinflamatorias en una variedad de sistemas in vitro y modelos animales de fibrosis pulmonar (fibrosis inducida por bleomicina y trasplante).

La FPI es una enfermedad pulmonar inflamatoria y fibrótica crónica afectada por la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias, incluido el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina-1-beta (IL-1 $\beta$ ). Se ha demostrado que la pirfenidona reduce la acumulación de células inflamatorias en respuesta a diversos estímulos.

La pirfenidona atenúa la proliferación de fibroblastos, la producción de proteínas y citoquinas asociadas a la fibrosis, y el aumento de la biosíntesis y la acumulación de matriz extracelular en

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FEDONAX comprimidos recubiertos 801 mg

respuesta a factores de crecimiento de citoquinas como el factor de crecimiento transformante-beta (TGF- $\beta$ ) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).

### Eficacia clínica

La eficacia clínica de pirfenidona se ha estudiado en cuatro estudios de fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con FPI. Tres de los estudios de fase 3 (PIPF004, PIPF-006 y PIPF-016) fueron multinacionales y uno (SP3) se realizó en Japón.

PIPF-004 y PIPF-006 compararon el tratamiento con pirfenidona 2403 mg/día frente a placebo. Los estudios tenían un diseño casi idéntico, con pocas excepciones, incluido un grupo de dosis intermedia (1197 mg/día) en PIPF-004. En ambos estudios, el tratamiento se administró tres veces al día durante un mínimo de 72 semanas. El criterio principal de valoración en ambos estudios fue el cambio desde el inicio hasta la semana 72 en el porcentaje de capacidad vital forzada (FVC) prevista.

En el estudio PIPF-004, la disminución del porcentaje de FVC previsto desde el inicio en la semana 72 de tratamiento se redujo significativamente en los pacientes que recibieron pirfenidona (N=174), en comparación con los pacientes que recibieron placebo (N=174;  $p=0,001$ , rango ANCOVA). El tratamiento con pirfenidona también redujo significativamente la disminución del porcentaje de CVF prevista desde el inicio en las semanas 24 ( $p=0,014$ ), 36 ( $p<0,001$ ), 48 ( $p<0,001$ ) y 60 ( $p<0,001$ ). En la semana 72, se observó una disminución con respecto al valor inicial en el porcentaje de CVF prevista de  $\geq 10\%$  (un umbral indicativo del riesgo de mortalidad en la FPI) en el 20 % de los pacientes que recibieron pirfenidona, en comparación con el 35 % que recibió placebo (Tabla 2).

<b>Tabla 2 Evaluación categórica del cambio desde el inicio hasta la semana 72 en el porcentaje de CVF prevista en el estudio PIPF-004</b>		
	<b>Pirfenidona 2403 mg/día (N=174)</b>	<b>Placebo (N=174)</b>
Disminución de $\geq 10\%$ o muerte o trasplante de pulmón	35 (20%)	60 (34%)
Disminución de menos del 10%	97 (56%)	90 (52%)
No hay disminución (cambio de FVC $>0\%$ )	42 (24%)	24 (14%)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FEDONAX comprimidos recubiertos 801 mg**

---

Aunque no hubo diferencia entre los pacientes que recibieron pirfenidona, en comparación con el placebo, desde el inicio hasta la semana 72 de la distancia recorrida durante una prueba de caminata de seis minutos (6MWT) según el rango ANCOVA preespecificado (en un análisis ad hoc) el 37 % de los pacientes que recibieron pirfenidona mostraron una disminución de  $\geq 50$  m en la distancia de 6MWT, en comparación con el 47 % de los pacientes que recibieron placebo en PIPF-004.

En el estudio PIPF-006, el tratamiento con pirfenidona (N=171) no redujo la disminución del porcentaje de FVC previsto desde el inicio en la semana 72 en comparación con el placebo (N=173;  $p=0,501$ ). Sin embargo, el tratamiento con pirfenidona redujo la disminución del porcentaje de FVC previsto desde el inicio en las semanas 24 ( $p<0,001$ ), 36 ( $p=0,011$ ) y 48 ( $p=0,005$ ). En la semana 72, se observó una disminución de la CVF de  $\geq 10\%$  en el 23% de los pacientes que recibieron pirfenidona y en el 27% de los que recibieron placebo (Tabla 3).

<b>Tabla 3 Evaluación categórica del cambio desde el inicio hasta la semana 72 en el porcentaje de CVF prevista en el estudio PIPF-006</b>		
	<b>Pirfenidona 2403 mg/día (N=171)</b>	<b>Placebo (N=173)</b>
Disminución de $\geq 10\%$ o muerte o trasplante de pulmón	39 (23%)	46 (27%)
Disminución de menos del 10%	88 (52%)	89 (51%)
No hay disminución (cambio de FVC $>0\%$ )	44 (26%)	38 (22%)

La disminución en la distancia de la 6MWT desde el inicio hasta la semana 7,2 se redujo significativamente en comparación con el placebo en el estudio PIPF-006 ( $p<0,001$ , rango ANCOVA). Además, en un análisis ad hoc, el 33 % de los pacientes que recibieron pirfenidona mostraron una disminución de  $\geq 50$  m en la distancia de 6MWT, en comparación con el 47 % de los pacientes que recibieron placebo en PIPF-006.

En un análisis combinado de supervivencia en PIPF-004 y PIPF-006, la tasa de mortalidad con el grupo de 2403 mg/día de pirfenidona fue del 7,8% en comparación con el 9,8% con placebo (HR 0,77 [IC 95 %, 0,47–1,28]).

PIPF-016 comparó el tratamiento con pirfenidona 2.403 mg/día frente a placebo. El tratamiento se administró tres veces al día durante 52 semanas. El criterio principal de valoración fue el cambio desde el valor inicial hasta la semana 52 en el porcentaje de FVC previsto. En un total de 555

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FEDONAX comprimidos recubiertos 801 mg

pacientes, la mediana del porcentaje basal teórico de FVC y el % de DLCO fueron del 68% (rango: 48–91 %) y del 42 % (rango: 27–170 %), respectivamente. El 2% de los pacientes tenían un porcentaje de FVC por debajo del 50 %, y el 21 % de los pacientes tenían un porcentaje de DLCO previsto por debajo del 35 % al inicio.

En el estudio PIPF-016, la disminución del porcentaje de FVC previsto desde el inicio en la semana 52 de tratamiento, se redujo significativamente en los pacientes que recibieron pirfenidona (N=278), en comparación con los pacientes que recibieron placebo (N=277;  $p < 0,000001$ , rango ANCOVA). El tratamiento con pirfenidona también redujo significativamente la disminución del porcentaje de CVF prevista desde el inicio en las semanas 13 ( $p < 0,000001$ ), 26 ( $p < 0,000001$ ) y 39 ( $p = 0,000002$ ). En la Semana 52, se observó una disminución con respecto al valor inicial en el porcentaje de CVF prevista de  $\geq 10$  % o muerte en el 17 % de los pacientes que recibieron pirfenidona, en comparación con el 32 % que recibió placebo (Tabla 4).

**Tabla 4 Evaluación categórica del cambio desde el inicio hasta la semana 52 en el porcentaje de CVF prevista en el estudio PIPF-016**

	<b>Pirfenidona 2.403 mg/día (N=278)</b>	<b>Placebo (N=277)</b>
Disminución de $\geq 10\%$ o muerte	46 (17%)	88 (32%)
Disminución de menos del 10%	169 (61%)	162 (58%)
No hay disminución (cambio de FVC $>0\%$ )	63 (23%)	27 (10%)

La disminución en la distancia recorrida durante un 6MWT desde el inicio hasta la semana 52 se redujo significativamente en los pacientes que recibieron pirfenidona, en comparación con los pacientes que recibieron placebo en PIPF-016 ( $p = 0,036$ , rango ANCOVA); El 26 % de los pacientes que recibieron pirfenidona mostraron una disminución de  $\geq 50$ m en la distancia de la 6MWT en comparación con el 36 % de los pacientes que recibieron placebo.

En un análisis agrupado pre especificado de los estudios PIPF-016, PIPF-004 y PIPF-006 en el mes 12, la mortalidad por todas las causas fue significativamente menor en el grupo de pirfenidona 2.403 mg/día (3,5 %, 22 de 623 pacientes) en comparación con el placebo (6,7%, 42 de 624 pacientes), lo que resultó en una reducción del 48 % en el riesgo de mortalidad por todas las causas dentro de los primeros 12 meses (HR 0,52 [IC 95 %, 0,31–0,87],  $p = 0,0107$ , prueba de rango logarítmico).

El estudio (SP3) en pacientes japoneses comparó 1800 mg/día de pirfenidona (comparable a 2403 mg/día en las poblaciones de EE.UU. y Europa de PIPF-004/006 sobre una base de peso normalizado) con placebo (N=110, N=109, respectivamente). El tratamiento con pirfenidona

REF. N° RF1966756

REG. ISP N° F-27557/23

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FEDONAX comprimidos recubiertos 801 mg

---

redujo significativamente la disminución media de la capacidad vital (CV) en la semana 52 (el criterio principal de valoración) en comparación con el placebo ( $-0,09 \pm 0,02$  l frente a  $-0,16 \pm 0,02$  l respectivamente,  $p=0,042$ ).

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha renunciado a la obligación de presentar los resultados de los estudios con el producto de referencia que contiene pirfenidona en todos los subgrupos de población pediátrica en FPI (ver sección 4.2 para información sobre uso pediátrico).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La administración de cápsulas de pirfenidona con alimentos da como resultado una gran reducción en la  $C_{max}$  (en un 50 %) y un efecto menor en el AUC, en comparación con el estado en ayunas. Después de la administración oral de una dosis única de 801 mg con alimentos a voluntarios adultos sanos, de edad avanzada (50-66 años de edad), la tasa de absorción de pirfenidona disminuyó, mientras que el AUC con alimentos fue de aproximadamente el 80-85 % de la AUC observada en ayunas. La bioequivalencia se demostró en ayunas al comparar la tableta de 801 mg con tres cápsulas de 267 mg. En el estado de alimentación, la tableta de 801 mg cumplió con los criterios de bioequivalencia basados en las mediciones de AUC en comparación con las cápsulas, mientras que el 90% los intervalos de confianza para  $C_{max}$  (108,26 % - 125,60 %) excedieron ligeramente el límite superior del límite de bioequivalencia estándar (IC del 90 %: 80,00 % - 125,00 %). El efecto de los alimentos sobre el AUC oral de pirfenidona fue consistente entre las formulaciones de tabletas y cápsulas. En comparación con el estado en ayunas, la administración de cualquiera de las formulaciones con alimentos redujo la  $C_{max}$  de pirfenidona, y la tableta de pirfenidona redujo la  $C_{max}$  ligeramente menos (en un 40 %) que las cápsulas de pirfenidona (en un 50 %). Se observó una incidencia reducida de eventos adversos (náuseas y mareos) en sujetos alimentados en comparación con el grupo en ayunas. Por lo tanto, se recomienda que la pirfenidona se administre con alimentos para reducir la incidencia de náuseas y mareos.

No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de pirfenidona en humanos.

### Distribución

La pirfenidona se une a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente a la albúmina sérica. La unión media global osciló entre el 50 % y el 58 % en las concentraciones observadas en los estudios clínicos (1 a 100  $\mu\text{g/ml}$ ). El volumen de distribución medio aparente oral en estado estacionario es de aproximadamente 70 l, lo que indica que la distribución de pirfenidona a los tejidos es modesta.

REF. N° RF1966756

REG. ISP N° F-27557/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FEDONAX comprimidos recubiertos 801 mg**

---

Biotransformación

Aproximadamente el 70-80 % de la pirfenidona se metaboliza a través de CYP1A2 con contribuciones menores de otras isoenzimas CYP, incluidas CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1. Los datos in vitro indican cierta actividad farmacológicamente relevante del metabolito principal (5-carboxipirfenidona) en concentraciones superiores a las concentraciones plasmáticas máximas en pacientes con FPI. Esto puede volverse clínicamente relevante en pacientes con insuficiencia renal moderada en los que aumenta la exposición plasmática a la 5-carboxipirfenidona.

Eliminación

El aclaramiento oral de pirfenidona parece modestamente saturable. En un estudio de rango de dosis múltiples en adultos mayores sanos que recibieron dosis que oscilaron entre 267 mg y 1.335 mg tres veces al día, el aclaramiento medio disminuyó aproximadamente un 25 % por encima de una dosis de 801 mg tres veces al día. Después de la administración de una dosis única de pirfenidona en adultos mayores sanos, la vida media de eliminación terminal aparente fue de aproximadamente 2,4 horas. Aproximadamente el 80% de una dosis de pirfenidona administrada por vía oral se elimina en la orina dentro de las 24 horas posteriores a la administración. La mayor parte de la pirfenidona se excreta como el metabolito 5-carboxi-pirfenidona (>95 % del recuperado), y menos del 1 % de la pirfenidona se excreta sin cambios en la orina.

Poblaciones especiales

*Deterioro hepático*

La farmacocinética de pirfenidona y el metabolito 5-carboxi-pirfenidona se compararon en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) y en sujetos con función hepática normal. Los resultados mostraron que hubo un aumento medio del 60 % en la exposición a pirfenidona después de una dosis única de 801 mg de pirfenidona (3 cápsulas de 267 mg) en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

La pirfenidona se debe utilizar 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 concomitantemente un inhibidor conocido de CYP1A2 (ver secciones 4.2 y 4.4). Pirfenidona está contraindicada en insuficiencia hepática grave y enfermedad hepática terminal (ver secciones 4.2 y 4.3).



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FEDONAX comprimidos recubiertos 801 mg**

Insuficiencia renal

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de pirfenidona en sujetos con insuficiencia renal de leve a grave en comparación con sujetos con función renal normal. La sustancia original se metaboliza predominantemente a 5-carboxi-pirfenidona. El AUC<sub>0-∞</sub> medio (DE) de 5-carboxi-pirfenidona fue significativamente mayor en los grupos de insuficiencia renal moderada (p = 0,009) y grave (p <0,0001) que en el grupo con función renal normal; 100 (26,3) mg•h/L y 168 (67,4) mg•h/L en comparación con 28,7 (4,99) mg•h/L respectivamente.

Grupo Insuficiencia Renal	Estadísticas	AUC <sub>0-∞</sub> (mg•hr/L)	
		Pirfenidona	5-carboxi-pirfenidona
Normal N= 6	Media (SD)	42.6 (17.9)	28.7 (4.99)
	Mediana (25 <sup>th</sup> – 75 <sup>th</sup> )	42.0 (33.1–55.6)	30.8 (24.1–32.1)
Leve N = 6	Media (SD)	59.1 (21.5)	49.3 <sup>a</sup> (14.6)
	Mediana (25 <sup>th</sup> – 75 <sup>th</sup> )	51.6 (43.7–80.3)	43.0 (38.8–56.8)
Moderado N = 6	Media (SD)	63.5 (19.5)	100 <sup>b</sup> (26.3)
	Mediana (25 <sup>th</sup> – 75 <sup>th</sup> )	66.7 (47.7–76.7)	96.3 (75.2–123)
Severo N = 6	Media (SD)	46.7 (10.9)	168 <sup>c</sup> (67.4)
	Mediana (25 <sup>th</sup> – 75 <sup>th</sup> )	49.4 (40.7–55.8)	150 (123–248)

AUC<sub>0-∞</sub> = área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta el infinito.

<sup>a</sup> Valor p versus Normal = 1.00 (comparación por pares con Bonferroni)

<sup>b</sup> Valor p versus Normal = 0,009 (comparación por pares con Bonferroni)

<sup>c</sup> Valor p versus Normal < 0,0001 (comparación 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 excluir la actividad farmacodinámica clínicamente relevante del metabolito en pacientes con insuficiencia renal moderada. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve que reciben pirfenidona. La pirfenidona debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. El uso de pirfenidona está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min) o enfermedad renal terminal que requiera diálisis (ver secciones 4.2 y 4.3).

Los análisis farmacocinéticos producto de 4 estudios realizados en sujetos sanos o sujetos con insuficiencia renal y también un estudio en pacientes con FPI, no mostraron ningún efecto clínicamente relevante de la edad, el sexo o el tamaño corporal en la farmacocinética de pirfenidona.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FEDONAX comprimidos recubiertos 801 mg**

---

**5.3 Datos preclínicos de 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 a dosis repetidas se observaron aumentos en el peso del hígado en ratones, ratas y perros; esto a menudo se acompañaba de hipertrofia centrolobulillar hepática. Se observó reversibilidad después de la interrupción del tratamiento. Se observó una mayor incidencia de tumores hepáticos en estudios de carcinogenicidad realizados en ratas y ratones. Estos hallazgos hepáticos son compatibles con una inducción de enzimas microsomales hepáticas, un efecto que no se ha observado en pacientes que reciben pirfenidona. Estos hallazgos no se consideran relevantes para los humanos.

Se observó un aumento estadísticamente significativo de tumores uterinos en ratas hembra a las que se administró 1500 mg/kg/día, 37 veces la dosis humana de 2.403 mg/día. Los resultados de los estudios mecanísticos indican que la aparición de tumores uterinos probablemente esté relacionada con un desequilibrio crónico de hormonas sexuales mediado por dopamina, que implica un mecanismo endocrino específico de la especie y que no está presente en los seres humanos.

Los estudios de toxicología reproductiva no demostraron efectos adversos sobre la fertilidad masculina y femenina o el desarrollo posnatal de las crías en ratas, y no hubo evidencia de teratogenicidad en ratas (1000 mg/kg/día) o conejos (300 mg/kg/día). En animales, la transferencia placentaria de pirfenidona y/o sus metabolitos ocurre con el potencial de acumulación de pirfenidona y/o sus metabolitos en el líquido amniótico. A dosis altas ( $\geq 450$  mg/kg/día), las ratas mostraron una prolongación del ciclo estral y una alta incidencia de ciclos irregulares. También con dosis altas ( $\geq 1000$  mg/kg/día), las ratas mostraron una prolongación de la gestación y una reducción de la viabilidad fetal. Los estudios en ratas lactantes indican que la pirfenidona y/o sus metabolitos se excretan en la leche con el potencial de acumulación de pirfenidona y/o sus metabolitos en la leche.

La pirfenidona no mostró indicios de actividad mutagénica o genotóxica en una batería estándar de pruebas, y cuando se probó bajo exposición UV no fue mutagénica. Cuando se probó bajo exposición UV, la pirfenidona dio positivo en un ensayo fotoclastogénico en células de pulmón de hámster chino.

REF. N° RF1966756

REG. ISP N° F-27557/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FEDONAX comprimidos recubiertos 801 mg**

---

Se observó fototoxicidad e irritación en cobayos después de la administración oral de pirfenidona y exposición a luz UVA/UVB. La gravedad de las lesiones fototóxicas se minimizó mediante la aplicación de protector solar.

**6. DATOS FARMACÉUTICOS**

**6.1 Lista de excipientes**

**Cada comprimido recubierto contiene:**

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina

Povidona (K-29/32)

Croscarmelosa sódica

**Dióxido de silicio coloidal anhidra**

Estearato de magnesio

Recubrimiento

Alcohol **polivinílico**

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 4000

Talco

Óxido de hierro amarillo (E172) (FEDONAX comprimidos recubiertos de 534 mg)

Óxido de hierro rojo (E172) ) (FEDONAX comprimidos recubiertos de 534 mg y 801 mg)

Óxido de hierro negro (E172) ) (FEDONAX comprimidos recubiertos de 801 mg)

**6.2 Incompatibilidades**

No aplica.

**6.3 Vida útil**

**24 meses, almacenado a no más de 25°C**

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

REF. N° RF1966756

REG. ISP N° F-27557/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
FEDONAX comprimidos recubiertos 801 mg**

---

**6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Blísteres PVC/ Aclar – Alu Clear

Tamaños de paquete

7, 10 y 14 comprimidos

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

**Importado por:** Exeltis SpA Chile, Príncipe de Gales #5921, oficina 1902, La Reina, Santiago, Chile

**Fabricado por:** Chemo India Formulation=**Privated Limited** Plot No. 2B & 2C, Biotech Park – Phase II, Lalgadi Malakpet, Hyderabad, **Telangana**, IN- 500101. India