

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PIRFENIDONA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg****1. DESCRIPCIÓN****1.1 Clase terapéutica o farmacológica del fármaco**

Pirfenidona pertenece a la clase química de las piridinas, Otros inmunosupresores.

Código ATC: L04AX05

1.2 Forma farmacéutica

Comprimidos recubiertos

1.3 Vía de administración

Vía oral.

1.4 Declaración de esterilidad/radiactividad

No procede.

1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo: Pirfenidona.

Pirfenidona 267 mg.

Excipientes (c.s.): Según lo aprobado en el registro sanitario

2. DATOS CLÍNICOS**2.1 Indicaciones terapéuticas**

Indicado en adultos para el tratamiento de Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI)

2.2 Posología y forma de administración**Método de administración**

Pirfenidona debe ingerirse entero con agua y tomarse con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos (v. 2.6 Reacciones adversas y 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

Posología**Adultos**

La dosis diaria recomendada de Pirfenidona para los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática es de 801 mg 3 veces al día (3 v/d) con alimentos, hasta un total de 2.403 mg/d.

Una vez iniciado el tratamiento, la dosis debe aumentarse gradualmente, durante un periodo de 14 días, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de **2.403 mg/d** (9 comprimidos recubiertos al día), de la siguiente forma:

- Días 1-7: 1 comprimido recubierto, 3 veces al día (801 mg/d)
- Días 8-14: 2 comprimidos recubiertos, 3 veces al día (1.602 mg/d)
- Del día 15 en adelante: 3 comprimidos recubiertos, 3 veces al día (2.403 mg/d)

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2.403 mg/día.

Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con Pirfenidona durante 14 días consecutivos o más tiempo deben reiniciar el tratamiento con una pauta de 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PIRFENIDONA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg****Ajustes de la dosis y otras consideraciones**

Eventos gastrointestinales: Si el paciente presenta 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 comprimidos recubiertos (267-534 mg) 2-3 veces al día y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según la vaya tolerando el paciente. Si los síntomas persisten, se puede indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante 1 a 2 semanas para dejar que remitan los síntomas.

Reacción o exantema por fotosensibilidad: Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad, se le debe recordar la indicación de utilizar diariamente un protector solar y evitar la exposición al sol (v. 2.4 Advertencias y precauciones). Se puede reducir la dosis de Pirfenidona a 3 comprimidos recubiertos al día (1 comprimido recubierto 3 veces al día). Si el exantema persiste 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 periodo inicial de incremento de la dosis.

Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de carácter grave, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico (v. 2.4 Advertencias y precauciones). Cuando haya remitido el exantema, se puede reanudar el tratamiento con Pirfenidona y aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, conforme al criterio del médico.

Función hepática: Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas entre >3 y <5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) **sin elevación de la bilirrubina** después de iniciar el tratamiento con Pirfenidona, se debe suspender cualquier medicamento que pueda dar lugar a dicha elevación, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está indicado desde el punto de vista clínico, se reducirá la dosis de Pirfenidona o se interrumpirá el tratamiento. Cuando los resultados de las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo la dosis de Pirfenidona, de manera gradual, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, si es que el paciente la tolera.

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas entre >3 y <5 veces por encima del LSN acompañada de hiperbilirrubinemia o signos o síntomas clínicos indicativos de una lesión hepática, se suspenderá el tratamiento con Pirfenidona.

Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas ≥ 5 veces por encima del LSN, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Pirfenidona.

2.2.1 Poblaciones especiales**Ancianos**

No es preciso ajustar la dosis en pacientes de 65 años y mayores (v. 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (es decir, de la clase A o B según la clasificación de Child-Pugh). No obstante, dado que la concentración plasmática de Pirfenidona puede aumentar en algunos pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, Pirfenidona se debe utilizar con cautela en esta población. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo algún inhibidor conocido de CYP1A2 (v. 2.4.3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y 3.2 Propiedades farmacocinéticas). Pirfenidona no se ha estudiado en casos de insuficiencia hepática grave o hepatopatía terminal, por lo que no debe utilizarse en pacientes con estas afecciones (v. 2.4 Advertencias y precauciones y 3.2 Propiedades farmacocinéticas). 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 (v. 2.4 Advertencias y precauciones y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PIRFENIDONA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg**

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve. **Pirfenidona debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal de moderada (ClCr=30-50 mL/min). No se recomienda el tratamiento con Pirfenidona en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr<30 mL/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis. (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).**

Población pediátrica

El uso de Pirfenidona en la población pediátrica para la indicación de fibrosis pulmonar idiopática no es relevante.

2.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Uso concomitante de fluvoxamina (v. 2.4.3 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Antecedentes de angioedema con Pirfenidona.
- Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.
- Pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal que precisen diálisis

2.4 Advertencias y precauciones**2.4.1 Advertencias y precauciones generales****Función hepática**

Se han referido **frecuentemente** casos de elevación de la concentración de **alanino y aspartato aminotransferasas** (ALT y AST) más de 3 veces por encima del LSN en pacientes que recibían tratamiento con Pirfenidona. **Estas elevaciones se asociaron infrecuentemente a aumentos** concomitantes de la bilirrubina; **en el marco de uso desde la comercialización, se han notificado consecuencias clínicas graves, incluidos casos aislados con desenlace mortal.**

Se deben realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de comenzar el tratamiento con Pirfenidona, a intervalos mensuales durante los 6 primeros meses y posteriormente cada 3 meses. **Además, se deben realizar sin demora pruebas de la función hepática en los pacientes que refieran síntomas que puedan indicar una lesión hepática, como fatiga, anorexia, molestias en la parte superior derecha del abdomen, orina oscura o ictericia.**

Si produce una elevación importante de las aminotransferasas hepáticas **o de signos y síntomas clínicos de lesión hepática**, se debe ajustar la dosis de Pirfenidona o suspender el tratamiento siguiendo las pautas ya indicadas.

En pacientes con elevaciones confirmadas de la concentración de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, quizá sea preciso realizar los siguientes ajustes de la dosis (v. 2.2 Posología y forma de administración).

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PIRFENIDONA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg****Angioedema/Anafilaxia**

Se han recibido notificaciones de angioedema (algunas graves), como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que pueden estar asociadas con dificultad para respirar o respiración sibilante, relacionadas con el uso de Pirfenidona tras la comercialización. **También se han recibido notificaciones de reacciones anafilácticas.** Por lo tanto, los pacientes que desarrollen signos o síntomas de angioedema tras la administración de Pirfenidona deben suspender inmediatamente el tratamiento. Los pacientes con angioedema se deben tratar de acuerdo con las normas asistenciales. Pirfenidona no se debe utilizar en pacientes con antecedentes de angioedema debido a Pirfenidona.

Mareos

Se ha 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, la mayoría de los pacientes que experimentaron mareos tuvieron un único episodio, y la mayoría de esos episodios se resolvieron, con una mediana de duración de 22 días. Si los mareos no mejoran o se hacen más intensos, es posible que haya que ajustar la dosis o incluso interrumpir el tratamiento con Pirfenidona.

Cansancio

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

Pérdida de peso

Se ha descrito pérdida de peso en pacientes tratados con Pirfenidona. El médico debe vigilar el peso del paciente y, cuando lo considere oportuno, recomendarle que aumente la ingesta calórica si considera que la pérdida de peso tiene relevancia clínica.

Hiponatremia

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

Reacción y exantema por fotosensibilidad

Durante el tratamiento con Pirfenidona 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. Se les debe indicar también que informen al médico si presentan síntomas de reacción o exantema por fotosensibilidad. Puede ser preciso ajustar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento en caso de reacción o exantema por fotosensibilidad (v. 2.2 Posología y forma de administración).

Reacciones cutáneas graves

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PIRFENIDONA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg

2.4.2 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pirfenidona puede causar mareos y cansancio, lo cual puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

2.4.3 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Pirfenidona es metabolizada aproximadamente en un 70-80% por el CYP1A2, y en menor grado por otras formas del citocromo P450, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

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

Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2

En un estudio de fase I, la administración conjunta de Pirfenidona y fluvoxamina (un inhibidor potente del CYP1A2 que también tiene efectos inhibidores de otras isoformas del citocromo P450 [CYP2C9, 2C19 y 2D6]) hizo que la exposición a Pirfenidona aumentara 4 veces en sujetos no fumadores.

Pirfenidona está contraindicado en pacientes bajo tratamiento concomitante con fluvoxamina (v. 2.3 Contraindicaciones). Se suspenderá la administración de fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con Pirfenidona y durante el mismo, ya que reduce el aclaramiento de Pirfenidona. Durante el tratamiento con Pirfenidona, se evitará administrar fármacos o combinaciones de fármacos que sean inhibidores moderados o potentes del CYP1A2 y además de una o más de las isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de Pirfenidona (es decir, CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1).

Extrapolaciones *in vitro* e *in vivo* indican que los inhibidores potentes y selectivos del CYP1A2 pueden aumentar la exposición a Pirfenidona aproximadamente de 2 a 4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de Pirfenidona y de un inhibidor potente y selectivo del CYP1A2, la dosis de Pirfenidona debe reducirse a 801 mg al día (un comprimido recubierto tres veces al día). Se vigilará estrechamente a los pacientes para detectar la aparición de reacciones adversas asociadas al tratamiento con Pirfenidona. Se suspenderá el tratamiento con Pirfenidona si fuera preciso (v. 2.2 Posología y forma de administración y 2.4 Advertencias y precauciones).

La coadministración de Pirfenidona y 750 mg de ciprofloxacino (un inhibidor moderado y selectivo del CYP1A2) aumentó la exposición a Pirfenidona en un 81%. Si no se puede evitar la administración de ciprofloxacino en dosis de 750 mg 2 veces al día, se reducirá la dosis de Pirfenidona a 1602 mg al día (2 comprimidos recubiertos, 3 veces al día). Pirfenidona debe usarse con precaución cuando se administre ciprofloxacino en una dosis de 250 mg o 500 mg 1 o 2 veces al día.

Se usará Pirfenidona con cautela en pacientes que reciban otros inhibidores moderados del 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 del CYP1A2

Un estudio de interacciones de fase I evaluó el efecto del tabaco (inductor del CYP1A2) en la farmacocinética de Pirfenidona. La exposición a Pirfenidona fue un 50% menor en los fumadores que en los no fumadores. El consumo de tabaco puede inducir la producción de enzimas hepáticas y, en consecuencia, aumentar el aclaramiento de Pirfenidona y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Pirfenidona se evitará usar concomitantemente inductores potentes del CYP1A2, como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el consumo de tabaco y la posible inducción del CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores potentes del CYP1A2, que dejen de fumar antes de comenzar el tratamiento con Pirfenidona y no fumen durante el mismo.

En el caso de los inductores moderados del CYP1A2 (por ejemplo: omeprazol), el uso concomitante puede dar lugar, en teoría, a una disminución de las concentraciones plasmáticas de Pirfenidona.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PIRFENIDONA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg

La coadministración de medicamentos que sean inductores potentes tanto del CYP1A2 como de las otras isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de Pirfenidona (por ejemplo: rifampicina) puede dar lugar a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de Pirfenidona. Siempre que sea posible se evitará administrar estos medicamentos.

2.5 Uso en poblaciones especiales

2.5.1 Embarazo

Efectos teratogénicos

No existen datos sobre el uso de Pirfenidona en mujeres embarazadas.

En animales, Pirfenidona y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria y pueden acumularse en el líquido amniótico.

En ratas, se observó una prolongación de la gestación y una disminución de la viabilidad fetal al administrar dosis altas (≥ 1.000 mg/Kg al día). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Pirfenidona durante el embarazo.

Fecundidad

En estudios preclínicos no se han observado efectos adversos en la fecundidad (v. 3.3 Datos preclínicos sobre seguridad).

2.5.2 Lactancia

Se desconoce si Pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche materna en el ser humano. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han revelado la excreción y la posible acumulación de Pirfenidona o sus metabolitos en la leche (v. 3.3 Datos preclínicos sobre seguridad). No se puede descartar que exista un riesgo para los niños alimentados con lactancia natural.

A la hora de decidir si se debe suspender la lactancia materna o el tratamiento con Pirfenidona, se tendrá en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de Pirfenidona para la madre.

2.5.3 Uso en pediatría

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Pirfenidona en pacientes pediátricos.

2.5.4 Uso en geriatría

No es preciso ajustar la dosis en función de la edad.

2.5.5 Insuficiencia renal

Pirfenidona debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

No se han estudiado la seguridad, la eficacia ni la farmacocinética de Pirfenidona en pacientes con nefropatía terminal que precisan diálisis; no se recomienda usar Pirfenidona en tales pacientes.

2.5.6 Insuficiencia hepática

Pirfenidona debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

No se han estudiado la seguridad, la eficacia ni la farmacocinética de Pirfenidona en pacientes con insuficiencia hepática grave o hepatopatía terminal; no se recomienda usar Pirfenidona en tales pacientes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PIRFENIDONA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg**

2.6 Reacciones adversas**2.6.1 Ensayos clínicos**

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

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante la experiencia en los estudios clínicos que compararon Pirfenidona a una dosis de 2.403 mg/día con placebo fueron, respectivamente, las siguientes: náuseas (32,4% frente al 12,2%), erupción cutánea (26,2% frente al 7,7%), diarrea (18,8% frente al 14,4%), cansancio (18,5% frente al 10,4%), dispepsia (16,1% frente al 5,0%), **disminución del apetito (20,7% frente al 8,0%)**, 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.

En la Tabla 1 se recogen las reacciones adversas notificadas con una frecuencia igual o superior al 2% en 623 pacientes que recibieron Pirfenidona a la dosis recomendada de 2.403 mg/día en tres estudios fundamentales en fase 3. Las reacciones adversas de la experiencia post - comercialización aparecen también listadas en la tabla 1. Las reacciones adversas se ordenan de acuerdo con la clasificación de órganos y sistemas y, dentro de cada categoría de frecuencia [Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)], se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas ordenadas por frecuencia y clasificación de órganos del sistema MedDRA	
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas
Frecuentes	Infección de las vías urinarias
Trastornos de la sangre y sistema linfático	
Poco frecuentes	Agranulocitosis ¹
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Angioedema ¹
Frecuencia no conocida	Anafilaxia¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Pérdida de peso, disminución del apetito
Poco frecuentes	Hiponatremia¹
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea, mareo
Frecuentes	Somnolencia, disgeusia, letargo
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Disnea, tos
Frecuentes	Tos productiva
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Dispepsia, náuseas, diarrea, enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, estreñimiento
Frecuentes	Distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar de estómago, gastritis, flatulencia
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Elevación de ALT, elevación de AST, elevación de gamma glutamil transferasa

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PIRFENIDONA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg

Poco frecuentes	Elevación de la bilirrubina sérica total en combinación con elevaciones de la ALT y AST ¹ ; Daño hepático inducido por el fármaco²
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción
Frecuentes	Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad, prurito, eritema, sequedad de piel, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica
Frecuencia no conocida	Síndrome de Steven-Johnson¹; necrólisis epidérmica tóxica¹
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Artralgia
Frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Cansancio
Frecuentes	Astenia, dolor torácico no cardíaco
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	Quemaduras solares

¹ Identificado a través de farmacovigilancia post - comercialización

² **Casos de daño hepático grave inducido por el fármaco, incluidos casos con desenlace mortal, se han identificado a través de farmacovigilancia poscomercialización**

2.7 Sobredosis

La experiencia clínica respecto a la sobredosis es limitada. Se administraron múltiples dosis de Pirfenidona de hasta 4.806 mg/d (6 comprimidos recubiertos de 267 mg 3 veces al día) a voluntarios sanos adultos durante un periodo de aumento de la dosis de 12 días. Las reacciones adversas fueron leves y pasajeras y estaban en consonancia con las reacciones adversas de Pirfenidona notificadas con mayor frecuencia.

Ante una presunta sobredosis, se debe administrar tratamiento médico de apoyo, vigilar los signos vitales y observar atentamente el estado clínico del paciente.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

3.1.1 Mecanismo de acción

No se conoce completamente el mecanismo de acción de Pirfenidona. Sin embargo, los datos existentes indican que Pirfenidona tiene propiedades antifibróticas y antiinflamatorias en diversos sistemas *in vitro* y modelos animales de fibrosis pulmonar (fibrosis inducida por bleomicina y fibrosis inducida por trasplante).

La fibrosis pulmonar idiopática es una neumopatía fibrótica e inflamatoria crónica que se ve afectada por la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la interleucina 1 β (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 asociadas a la fibrosis y el aumento de la biosíntesis y la acumulación de la matriz extracelular en respuesta a citocinas que son factores de crecimiento, como el factor de crecimiento y transformación β (TGF- β) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).

3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia

La eficacia clínica de Pirfenidona se ha estudiado en tres estudios clínicos de fase III multicéntricos, multinacionales, aleatorizados, con doble enmascaramiento (doble ciego) y comparativos con placebo en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PIRFENIDONA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg

Los estudios PIPF-004 y PIPF-006 compararon el tratamiento con Pirfenidona en dosis de 2.403 mg/d con el placebo. Los estudios fueron prácticamente idénticos en cuanto al diseño, con algunas excepciones, como un grupo de dosis intermedia (1.197 mg/d) en el estudio PIPF-004. En ambos estudios, el tratamiento se administró 3 veces al día durante 72 semanas como mínimo. La variable principal de valoración de ambos estudios fue la variación entre el inicio del estudio y la semana 72 del porcentaje de la capacidad vital forzada (**CVF**) prevista.

En el estudio PIPF-004, la disminución entre el inicio del estudio y la semana 72 de tratamiento del porcentaje de la **CVF** prevista fue significativamente menor en los pacientes tratados con Pirfenidona (n = 174) que en los pacientes que recibieron el placebo (n = 174; p = 0,001; ANCOVA por rangos). El tratamiento con Pirfenidona también redujo significativamente la disminución del porcentaje de la **CVF** prevista entre el inicio del estudio y 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 respecto al inicio del estudio en el porcentaje de la **CVF** prevista $\geq 10\%$ (un valor liminar indicativo del riesgo de muerte en la fibrosis pulmonar idiopática) en el 20% de los pacientes tratados con Pirfenidona, en comparación con el 35% de los que recibieron el placebo (tabla 2).

Tabla 2: Evaluación por categorías de la variación del porcentaje de la **CVF** prevista entre el inicio del estudio y la semana 72 en el estudio PIPF-004.

	Pirfenidona 2.403 mg/d (n = 174)	Placebo (n = 174)
Disminución $\geq 10\%$ o muerte o trasplante pulmonar	35 (20%)	60 (35%)
Disminución menor del 10%	97 (56%)	90 (52%)
Ninguna disminución (variación de la CVF >0%)	42 (24%)	24 (14%)

Aunque en el estudio PIPF-004 no se observó ninguna diferencia entre los pacientes tratados con Pirfenidona y los que recibieron el placebo en cuanto a la variación en el resultado obtenido en la prueba de la distancia caminada en seis minutos (PM6M) entre el inicio del estudio y la semana 72 según el ANCOVA por rangos preespecificado, en un análisis ad hoc la distancia recorrida en la PM6M disminuyó ≥ 50 metros en el 37% de los pacientes tratados con Pirfenidona, frente al 47% de los que recibieron el placebo.

En el estudio PIPF-006, el tratamiento con Pirfenidona (n = 171) no redujo la disminución del porcentaje de la **CVF** prevista entre el principio del estudio y la semana 72 en comparación con el placebo (n = 173; p = 0,501). Ahora bien, el tratamiento con Pirfenidona redujo la disminución del porcentaje de la **CVF** prevista entre el inicio del estudio y 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** $\geq 10\%$ en el 23% de los pacientes tratados con Pirfenidona y en el 27% de los que recibieron el placebo (tabla 3).

Tabla 3: Evaluación por categorías de la variación del porcentaje de la **CVF** prevista entre el inicio del estudio y la semana 72 en el estudio PIPF-006

	Pirfenidona 2.403 mg/d (n = 171)	Placebo (n = 173)
Disminución $\geq 10\%$ o muerte o trasplante pulmonar	39 (23%)	46 (27%)
Disminución menor del 10%	88 (52%)	89 (51%)
Ninguna disminución (variación de la CVF >0%)	44 (26%)	38 (22%)

En el estudio PIPF-006, la distancia PM6M se redujo significativamente menos con Pirfenidona que con placebo entre el momento basal y la semana 72 (p < 0,001, ANCOVA por rangos). Además, en un análisis ad hoc, la distancia PM6M se redujo ≥ 50 metros en el 33% de los pacientes que recibieron Pirfenidona y en el 47% de los que recibieron placebo en el estudio PIPF-006.

En un análisis combinado de la supervivencia en los estudios PIPF-004 y PIPF-006, la tasa de mortalidad en el grupo que recibió 2.403 mg/d de Pirfenidona fue del 7,8%, en comparación con el 9,8% en el grupo que recibió placebo (RRI 0,77 [IC 95%: 0,47-1,28]).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PIRFENIDONA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg**

En el estudio PIPF-016 se comparó el tratamiento con 2.403 mg/d de Pirfenidona frente a placebo. El tratamiento se administró tres veces al día durante 52 semanas. La variable principal fue la variación entre la situación basal y la semana 52 en el porcentaje de la CVF esperada.

En el estudio PIPF-016, el porcentaje de la CVF esperada se redujo menos entre la situación basal y la semana 52 de tratamiento en los pacientes que recibieron Pirfenidona (N = 278) comparado con los pacientes que recibieron placebo (N = 277; p < 0,000001, ANCOVA por rangos). El tratamiento con Pirfenidona también redujo significativamente el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y las semanas 13 (p < 0,000001), 26 (p < 0,000001) y 39 (p = 0,000002). En la semana 52 se observó una reducción con respecto a la situación basal del porcentaje de la CVF esperada $\geq 10\%$ o la muerte en el 17% de los pacientes que recibieron Pirfenidona, frente a un 32% de los que recibieron placebo (Tabla 4).

Tabla 4: Evaluación por categorías de la variación en el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 52 de tratamiento en el estudio PIPF-016

	<u>Pirfenidona 2.403 mg/d</u> <u>(n = 278)</u>	<u>Placebo</u> <u>(n = 277)</u>
<u>Disminución $\geq 10\%$ o muerte</u>	<u>46 (17%)</u>	<u>88 (32%)</u>
<u>Disminución menor del 10%</u>	<u>169 (61%)</u>	<u>162 (58%)</u>
<u>Ninguna disminución (variación de la CVF $>0\%$)</u>	<u>63 (23%)</u>	<u>27 (10%)</u>

La disminución de la distancia caminada durante una PM6M desde el inicio del estudio hasta la semana 52 descendió significativamente en los pacientes tratados con Pirfenidona en comparación con los que recibieron el placebo en el estudio PIPF-016 (p = 0,036; ANCOVA por rangos); en el 26% de los pacientes tratados con Pirfenidona se observó una disminución ≥ 50 m en la distancia recorrida en la PM6M en comparación con el 36% de los pacientes que recibieron el placebo.

En un análisis combinado preespecificado 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 tratado con Pirfenidona en dosis de 2.403 mg/d (3,5%, 22 de 623 pacientes) en comparación con el placebo (6,7%, 42 de 624 pacientes), lo que se tradujo en una reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas del 48% en los 12 primeros meses (HR = 0,52 [IC 95%: 0,31-0,87], p = 0.0107, prueba de rangos logarítmicos).

3.2 Propiedades farmacocinéticas

3.2.1 Absorción

La administración de Pirfenidona con alimentos dio lugar a una reducción considerable de la C_{máx} (un 50%) y a un efecto menor en el ABC, en comparación con la administración en ayunas. Después de la administración oral posprandial de una dosis única de 801 mg a voluntarios sanos adultos de 50-66 años, la velocidad de absorción de Pirfenidona disminuyó, mientras que el ABC fue aproximadamente el 80-85% del observado al administrar Pirfenidona en ayunas. La incidencia de eventos adversos (náuseas y mareos) fue menor en los sujetos que recibieron el medicamento con alimentos que en el grupo que lo recibió en ayunas. Así pues, se recomienda administrar Pirfenidona con alimentos para reducir la incidencia de náuseas y mareos.

No se ha determinado la biodisponibilidad de Pirfenidona en el ser humano.

3.2.2 Distribución

Pirfenidona se une a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente a la albúmina sérica. La media de la unión global fue del 50-58% a las concentraciones observadas en los estudios clínicos (1-100 $\mu\text{g/mL}$). La media del volumen de distribución aparente en el estado de equilibrio con la administración oral es de aproximadamente 70 L, lo que indica que la distribución de Pirfenidona en los tejidos es moderada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PIRFENIDONA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg

3.2.3 Metabolismo

Los estudios del metabolismo *in vitro* con microsomas hepáticos indican que Pirfenidona se metaboliza principalmente a través del CYP1A2, con menor contribución de otras isoformas del citocromo P450, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1. En los estudios *in vitro* e *in vivo* realizados hasta la fecha no se ha detectado ninguna actividad del metabolito principal (5-carboxi-pirfenidona), ni siquiera a concentraciones o dosis muy superiores a las asociadas a la actividad de Pirfenidona misma.

3.2.4 Eliminación

El aclaramiento de Pirfenidona por vía oral parece ser moderadamente saturable. En un estudio de búsqueda de dosis con dosis múltiples realizado en ancianos sanos, a los que se administraron dosis de 267-1.335 mg 3 veces al día, la media del aclaramiento disminuyó aproximadamente un 25% con dosis >801 mg 3 veces al día. Tras administrar una dosis única de Pirfenidona a ancianos sanos, la media de la semivida de eliminación terminal aparente fue de aproximadamente 2,4 horas. Cerca del 80% de una dosis de Pirfenidona administrada por vía oral se elimina en la orina en un plazo de 24 horas desde la administración. La mayoría de Pirfenidona se excreta en forma del metabolito 5- carboxi-pirfenidona (>95% de lo que se recupera), y menos de 1% de Pirfenidona se excreta en forma inalterada en la orina.

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales**Insuficiencia hepática**

Se comparó la farmacocinética de Pirfenidona y de la 5-carboxi-pirfenidona, su metabolito, en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y en sujetos con función hepática normal. Los resultados evidenciaron un aumento medio del 60% de la exposición a Pirfenidona después de administrar una dosis única de 801 mg de Pirfenidona (3 comprimidos recubiertos de 267 mg) a pacientes con insuficiencia hepática moderada. Pirfenidona debe usarse con cautela en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, y es preciso vigilarlos estrechamente para detectar signos de toxicidad, sobre todo si están tomando concomitantemente algún inhibidor conocido del CYP1A2 (v. 2.2 Posología y forma de administración y 2.4 Advertencias y precauciones). **Pirfenidona está contraindicada en la insuficiencia hepática grave y en la enfermedad hepática terminal**

Insuficiencia renal

No se observaron diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de Pirfenidona en sujetos con insuficiencia renal de leve a grave en comparación con los sujetos con función renal normal. El fármaco original se metaboliza predominantemente a 5-carboxi-pirfenidona; la farmacocinética de este metabolito está alterada en los sujetos con insuficiencia renal de moderada a grave. Sin embargo, la cantidad prevista de acumulación del metabolito en el estado de equilibrio no es importante desde el punto de vista farmacodinámico, dado que la semivida de eliminación terminal es sólo de 1-2 horas en estos sujetos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada que reciban Pirfenidona. Pirfenidona no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30 mL/min) o con nefropatía terminal que precisen diálisis (v. 2.2 Posología y forma de administración). Los análisis farmacocinéticos poblacionales de cuatro estudios realizados en sujetos sanos o en sujetos con insuficiencia renal y un estudio en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática no han revelado que la edad, el sexo o el tamaño corporal tengan un efecto clínicamente importante en la farmacocinética de Pirfenidona.

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos —basados en estudios convencionales de toxicidad farmacológica, de toxicidad con dosis repetidas, de genotoxicidad y del potencial carcinógeno— no revelaron riesgos especiales para el ser humano.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PIRFENIDONA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 267 mg

3.3.1 Carcinogenicidad

En estudios de toxicidad con dosis repetidas se observó un aumento del peso del hígado en el ratón, la rata y el perro, que a menudo se acompañó de hipertrofia centrolobulillar hepática; este efecto revirtió tras suspender el tratamiento. En estudios de carcinogenicidad en la rata y el ratón se observó una incidencia elevada de tumores hepáticos. Estos signos hepáticos son compatibles con la inducción de las enzimas de los microsomas hepáticas, efecto que no se ha observado en pacientes tratados con Pirfenidona.

No se considera que estos hallazgos tengan importancia para el ser humano.

Se observó un aumento estadísticamente significativo de los tumores uterinos en ratas hembra a las que se administró Pirfenidona en dosis de 1.500 mg/Kg al día (esto es, 37 veces superiores a la dosis humana de 2.403 mg al día). Los resultados de estudios mecanísticos indican que la aparición de tumores uterinos probablemente se relaciona con un desequilibrio crónico de las hormonas sexuales mediado por la dopamina que implica a un mecanismo endocrino específico de la rata que no está presente en el ser humano.

3.3.2 Mutagenicidad

Pirfenidona no mostró ningún signo de actividad mutagénica o genotóxica en la batería habitual de pruebas; cuando se evaluó en condiciones de exposición a la luz UV no fue mutagénica. Cuando se examinó en condiciones de exposición a la luz UV, se obtuvieron resultados positivos en un ensayo fotoclastogénico en células de pulmón de hámster chino.

3.3.3 Trastornos de la fecundidad

En animales, Pirfenidona y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria y pueden acumularse en el líquido amniótico. En dosis altas (≥ 450 mg/Kg al día), se observó en la rata una prolongación del ciclo estral y una incidencia elevada de ciclos irregulares. En la rata, se observó una prolongación de la gestación y una disminución de la viabilidad fetal al administrar dosis altas (≥ 1.000 mg/Kg al día). Los estudios en ratas lactantes han revelado la excreción y la posible acumulación de Pirfenidona y sus metabolitos en la leche.

3.3.4 Teratogenicidad

Los estudios de toxicidad en la función reproductora en la rata no han evidenciado ningún efecto adverso en la fecundidad de machos o hembras ni en el desarrollo posnatal de las crías; tampoco se observaron signos de teratogenicidad en la rata (1.000 mg/Kg al día) o el conejo (300 mg/Kg al día).

3.3.5 Otros efectos

En cobayas se observó fototoxicidad e irritación después de la administración oral de Pirfenidona y con la exposición a la luz UVA/UVB. La gravedad de las lesiones fototóxicas se minimizó aplicando un protector solar.

4. DATOS FARMACÉUTICOS**4.1 Conservación**

No debe conservarse a una temperatura superior a 25°C.

4.2 Presentación

Comprimidos recubiertos de 267 mg