DISPOSICIÓN Nº 4864

BUENOS AIRES, 10 JUL 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003629-14-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO DOSA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FIBRIDONER / PIRFENIDONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PIRFENIDONA 200 mg, aprobada por Certificado Nº 56.695.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 98 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada FIBRIDONER / PIRFENIDONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PIRFENIDONA 200 mg, aprobada por Certificado Nº 56.695 y Disposición Nº 2860/12, propiedad de la firma LABORATORIO DOSA S.A., cuyos textos constan de fojas 55 a 84.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2860/12 los prospectos autorizados por las fojas 55 a 64, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 56.695 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-003629-14-3

DISPOSICIÓN Nº

js 4864

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....4864..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 56.695 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO DOSA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: FIBRIDONER / PIRFENIDONA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PIRFENIDONA 200 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2860/12.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-025010-10-2.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 7549/13.-	Prospectos de fs. 55 a 84, corresponde desglosar de fs. 55 a 64.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO DOSA S.A., Titular del Certificado de

Autorización Nº 56.695 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 10 JUL 2014 ,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-003629-14-3

DISPOSICIÓN Nº 4864

js

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

FIBRIDONER®
Pirfenidona 200mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina **Venta bajo receta archivada**

PRODUCTO APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES
FIBRIDONER SE ENCUENTRA BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS

Composición cuali-cuantitativa:
Cada comprimido recubierto contiene FIBRIDONER®:

Pirfenidona	200,0 mg
Lactosa	57,5 mg
Povidona K-30	6,0 mg
Croscaramelosa Sódica	20,0 mg
Estearato de Magnésio	1,5 mg
Opadry II White	2,0 mg

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

Acción Terapeutica:
Pirfenidona mostró una acción inhibitoria sobre la producción de citoquinas inflamatorias (TNF-α, IL-1, IL-6) y un aumento de producción de citoquinas antiinflamatorias (IL-10), mostró una inhibición de la disminución del nivel de IFN-γ, que está relacionado con la mejoría de la inclinación hacia Th2 (corrección del balance Th1-Th2), mostró inhibición de la producción de factores de crecimiento (TGF- 1, b-FGF, PDGF) que participan en la formación de fibrosis, y presentó una acción de control de producción relacionada a los factores de crecimiento y a cada tipo de citoquina. Además, presentó una acción inhibitoria sobre la multiplicación de fibroblastos y sobre la producción de colágeno. Basados en estas acciones compuestas, se puede inferir que muestra una acción antifibrótica.

Propiedades farmacológicas

Farmacodinamia
Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, otros inmunosupresores, código ATC: L04AX05.
El mecanismo de acción de la pirfenidona no se conoce bien todavía. Sin embargo, los datos disponibles indican que la pirfenidona tiene propiedades tanto antifibróticas como antiinflamatorias en una serie de sistemas *in vitro* y en modelos animales de fibrosis pulmonar (fibrosis inducida por bleomicina y trasplante).
La FPI es una enfermedad fibrótica e inflamatoria crónica que se ve afectada por la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias, entre ellas el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y la interleucina-1 beta (IL-1), habiéndose 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 citocinas y proteínas relacionadas con la fibrosis y el aumento de la biosíntesis y la acumulación de matriz extracelular en respuesta a citocinas que son factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF-α) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).

Eficacia clínica
La eficacia clínica de Pirfenidona se ha estudiado en tres estudios en fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en pacientes con FPI. Dos de los estudios en fase 3 (PIPF-004 y PIPF-006) fueron multinacionales, y el tercero (SP3) se realizó en Japón.
Los estudios PIPF-004 y PIPF-006 compararon el tratamiento con 2.403 mg/día de Pirfenidona

frente a placebo. Los estudios fueron casi idénticos en su diseño, con algunas excepciones como un grupo de dosis intermedia (1.197 mg/día) en PIPF-004. En los dos estudios se administró el tratamiento tres veces al día durante un mínimo de 72 semanas. El criterio de valoración principal en los dos estudios fue la variación en el porcentaje de la capacidad vital forzada (CVF) esperada entre el momento basal y la semana 72.

V.M.A.T. FOLIO 56 MESA DE ENTRADAS

4864

En el estudio PIPF-004, el porcentaje de la CVF esperada se redujo significativamente menos entre el momento basal y la semana 72 de tratamiento en los pacientes que recibieron Pirfenidona (N=174) que en los que recibieron placebo (N=174; p=0,001; ANCOVA por rangos). En los primeros, el tratamiento con Pirfenidona redujo también significativamente menos el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y las semanas 24 (p=0,014), 36 (p<0,001), 48 (p<0,001) y 60 (p<0,001). En la semana 72, el porcentaje de la CVF esperada ≥ 10% (umbral indicativo del riesgo de mortalidad en la FPI) disminuyó con respecto al momento basal en el 20% de los pacientes que recibieron Pirfenidona y en el 35% de los que recibieron placebo.

Aunque no se observó ninguna diferencia entre el grupo de Pirfenidona y el de placebo en cuanto a la variación en el resultado obtenido en la prueba de la distancia caminada en seis minutos (DC6M) entre el momento basal y la semana 72 según el análisis ANCOVA por rangos, en un análisis ad hoc la distancia DC6M se redujo ≥ 50 metros en el 37% de los pacientes que recibieron Pirfenidona, frente al 47% de los que recibieron placebo.
En el estudio PIPF-006, el tratamiento con Pirfenidona (N=171) no redujo menos el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 72 que el placebo (N=173; p=0,501). Ahora bien, el tratamiento con Pirfenidona sí redujo menos el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y las semanas 24 (p=0,001), 36 (p<0,011) y 48 (p=0,005). En el 23% de los pacientes que recibieron Pirfenidona y el 27% de los que recibieron placebo, la CVF se redujo ≥ 10% en la semana 72.
En este estudio, la distancia DC6M 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 DC6M se redujo ≥ 50 metros en el 33% de los pacientes que recibieron Pirfenidona y en el 47% de los que recibieron placebo.
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/día 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]).
En el tercer estudio (SP3) realizado en pacientes japoneses se comparó el tratamiento con 1.800 mg/día de pirfenidona (comparable a 2.403 mg/día en las poblaciones de Estados Unidos y Europa del estudio PIPF-004/006 sobre una base normalizada en peso) y placebo (N=110, N=109, respectivamente). El tratamiento con pirfenidona redujo significativamente menos la pérdida media de capacidad vital (CV) en la semana 52 (criterio de valoración principal) que el placebo (-0,09±0,02 litros frente a -0,16±0,02 litros respectivamente, p=0,042).

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con Pirfenidona en los diferentes grupos de la población pediátrica establecida en la FPI. (Ver Posología para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Farmacocinética

Absorción
La administración de Pirfenidona con alimentos reduce considerablemente la Cmax (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 posprandiales, la velocidad de absorción de la pirfenidona disminuyó, mientras que el AUC en condiciones posprandiales fue aproximadamente igual al 80-85% del AUC en ayunas. La incidencia de acontecimientos adversos (náuseas y mareos) fue menor en los sujetos en condiciones posprandiales que en el grupo en ayunas. Por consiguiente, se recomienda la administración de Pirfenidona con alimentos para reducir la incidencia de náuseas y mareos.
La biodisponibilidad de la pirfenidona no se ha determinado en el ser humano.

Distribución
La 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 observadas en estudios clínicos (entre 1 y 100 µg/ml). El volumen de distribución medio aparente por vía oral en estado de equilibrio es de aproximadamente 70 litros, lo que indica que la distribución de la pirfenidona en los tejidos es modesta.

S.M.A.T. FOLIO 52 MESA DE ENTRADAS
4864

Biotransformación
Los estudios metabólicos *in vitro* con microsomas hepáticos indican que aproximadamente el 48% de la pirfenidona es metabolizada principalmente por CYP1A2 y que otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1, contribuyen menos del 13%. En los estudios *in vitro* e *in vivo* realizados hasta la fecha no se ha detectado ninguna actividad del metabolito principal (5-carboxipirfenidona), ni siquiera en concentraciones o dosis muy por encima de las asociadas a la actividad de la propia pirfenidona.

Eliminación
El aclaramiento de la pirfenidona por vía oral parece ser modestamente saturable. En un estudio de dosis múltiples y determinación de dosis realizado en adultos sanos de más edad, se administraron dosis de entre 267 mg y 1.335 mg tres veces al día y el aclaramiento medio disminuyó en casi el 25% por encima de una dosis de 801 mg tres veces al día. Tras la administración de una dosis única de pirfenidona en adultos sanos de más edad, la semivida de eliminación aparente terminal fue de aproximadamente 2,4 horas. Aproximadamente el 80% de la dosis de pirfenidona administrada por vía oral se elimina en la orina en las 24 horas siguientes a su administración. La mayor parte de la pirfenidona se excreta en forma del metabolito 5-carboxipirfenidona (más del 95% del cual se recupera), excretándose intacta en la orina menos del 1% de la pirfenidona.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática
Se comparó la farmacocinética de la pirfenidona y del metabolito 5-carboxipirfenidona en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y en sujetos con función hepática normal. Los resultados indicaron un aumento medio del 60% en la exposición a pirfenidona después de administrar una dosis única de 801 mg de pirfenidona en pacientes con insuficiencia hepática moderada. La pirfenidona debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada y se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2 (ver Posología y Advertencias y precauciones de empleo). Pirfenidona está contraindicado en la insuficiencia hepática grave y en la enfermedad hepática terminal.

Insuficiencia renal
No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de la pirfenidona en sujetos con insuficiencia renal leve a grave, con respecto a los sujetos con función renal normal. El compuesto original se metaboliza predominantemente a 5-carboxipirfenidona, y la farmacocinética de este metabolito está alterada en sujetos con insuficiencia renal moderada a grave. No obstante, la cantidad esperada de acumulación del metabolito en estado de equilibrio no es importante desde el punto de vista farmacodinámico, debido a que la semivida de eliminación terminal es de sólo 1-2 horas en estos sujetos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada que estén recibiendo pirfenidona. La pirfenidona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que requiere diálisis.
Los análisis farmacocinéticos de poblaciones realizados en 4 estudios en sujetos sanos o sujetos con insuficiencia renal, y en un estudio en pacientes con FPI, no han indicado efectos clínicamente relevantes de la edad, el género o el tamaño corporal en la farmacocinética de la pirfenidona.

Resultados Clínicos
Al momento de aprobación, de acuerdo a estudio comparativo doble ciego, de comparación con el placebo, la administración de pirfenidona demostró que frenaba la disminución de Capacidad Vital (tabla 4). Más aún, el objetivo del presente estudio, fueron pacientes en los cuales, hecho el

diagnóstico de Fibrosis Pulmonar Idiopática, basado en los criterios de diagnóstico clínico de las Neumonitis Intersticiales Idiopáticas, obtenidos de la 4ta revisión del grupo de censo de investigaciones de enfermedades pulmonares difusas del Ministerio de Trabajo y Bienestar Social, se les efectuó antes de la administración del medicamento, examen de 6 minutos de caminata utilizando cinta de caminar (Treadmill), obteniendo al esfuerzo una SpO2 de valores mínimos mayores al 85%, y la diferencia con respecto al SpO2 en reposo, fue mayor a 5% [12]).

I.N.A.T. FOLIO 58 MESA DE ENTRADAS

4864

Tabla 4. Comparación de cambios de Capacidad Vital [Observacion 1)].

Grupo		Tasa de efectividad Número de casos objeto	Promedio de Revisión (L)	Error standard	Comparación con grupo placebo	
					Diferencia con promedio de revisión. (90% de intervalo de confianza)	Valor p ambos lados
Pirfenidona	1800 mg/día	104	-0.09	0.02	0.07 (0.01. 0.13)	0.0416
	1200 mg/día	54	-0.08	0.03	0.09 (0.02. 0.16)	0.0394
Placebo		103	-0.16	0.02	–	–

Observación 1: Análisis de covarianza de covariables de valores previos a la administración

Posología y forma de administración

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

Posología

Adultos
Pirfenidona debe tragarse entero con agua y con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos.
Una vez iniciado el tratamiento, se debe aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de nueve comprimidos al día durante un período de 14 días de la forma siguiente:

Días 1 a 7: un comprimido, cuatro veces al día (800 mg/día)

Días 8 a 14: dos comprimidos, cuatro veces al día (1.600 mg/día)

A partir del día 15: cuatro comprimidos, tres veces al día (2.400 mg/dia)

La dosis diaria recomendada de Pirfenidona para los pacientes con FPI es de cuatro comprimidos de 200 mg tres veces al día con las comidas, o un total de 2.400 mg/día.
En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2.400 mg/día.
Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con Pirfenidona durante 14 días consecutivos o más tiempo deben reiniciar el tratamiento con un aumento gradual de la dosis durante las 2 primeras semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.
Si el tratamiento se interrumpe durante menos de 14 días consecutivos, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.

Ajustes de la dosis y otras consideraciones para un uso seguro

Efectos secundarios gastrointestinales: Si el paciente experimenta intolerancia al tratamiento debido a efectos secundarios gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de Pirfenidona a 1-2

comprimidos 3 a 4 veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según el paciente la vaya tolerando. Si los síntomas persisten, es posible que haya que indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante 1 ó 2 semanas hasta la remisión de los síntomas.

I.N.A.T. FOLIO 59 MESA DE ENTRADAS

Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad: Si el paciente experimenta una reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad, se le debe recordar la recomendación de utilizar diariamente crema de protección solar y evitar la exposición al sol (Ver: Advertencias y precauciones especiales en los siguientes pacientes)

4864

Se puede reducir la dosis de Pirfenidona a 4 comprimidos diarios (1 comprimido 4 veces al día). Si persiste la erupción cutánea al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con Pirfenidona durante 15 días y volver a aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de la misma forma que se hizo en el período inicial de incremento de la dosis. Si el paciente experimenta una reacción o erupción cutánea intensa por fotosensibilidad, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico (Ver: Advertencias y precauciones especiales en los siguientes pacientes).
Una vez que remita la erupción cutánea, podrá reanudar el tratamiento con Pirfenidona y aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada siguiendo las indicaciones del médico.

Función hepática: En el caso de que se produzca una marcada elevación de las enzimas alanino y/o aspartato aminotransferasas (ALT/AST) con o sin elevación de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de Pirfenidona o suspender el tratamiento siguiendo las indicaciones dadas (Ver: Advertencias y precauciones especiales en los siguientes pacientes)

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 de edad o mayores (ver Farmacocinética).

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). No obstante, las concentraciones plasmáticas de pirfenidona pueden estar elevadas en algunos pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, por lo que se recomienda precaución cuando se administre el tratamiento con Pirfenidona en esta población. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2 (ver Interacción con otros medicamentos y Farmacocinética). Pirfenidona no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal, por lo que no debe utilizarse en pacientes con esos trastornos (Ver Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de uso y propiedades farmacocinética). Se recomienda vigilar la función hepática durante el tratamiento y realizar los ajustes necesarios de la dosis en caso de elevación de las enzimas hepáticas.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal 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 (ver Contraindicaciones y Farmacocinética).

Administración en ancianos: Como en general en ancianos las funciones fisiológicas están disminuidas, administrar con precaución.

Administración en embarazadas, parturientas y lactantes: Las mujeres embarazadas no deben tomar FIBRIDONER®. (En ratas prolonga el período de embarazo, disminuye la tasa de nacimientos, y se confirmó el pasaje hacia el feto. Además, en conejos se confirmaron abortos y nacimientos prematuros. Aún más, en ambos tipos de animales estudiados, no se confirmó que sea teratogénica). Las mujeres que estén tomando FIBRIDONER® no deben amamantar. (En ratas

se comprobó el pasaje hacia leche materna, y que inhibió el aumento de peso del neonato durante y después de la lactancia)

Administración en niños: En bebes de bajo peso al nacer, en neonatos, lactantes, bebés y niños, no se estableció la seguridad. (No hay experiencia en su uso).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a Pirfenidona o algunos de los componentes de FIBRIDONER®
Uso concomitante de fluvoxamina (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal (ver Posología y Advertencia y precauciones de uso).
Insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis (ver posología y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Advertencias y precauciones especiales en los siguientes pacientes:

Función hepática:

Se han descrito elevaciones de la ALT y AST más de tres veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con Pirfenidona. 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. Si se produce una marcada elevación de las aminotransferasas hepáticas, se debe ajustar la dosis de Pirfenidona o suspender el tratamiento siguiendo las indicaciones anteriores. En pacientes con elevaciones confirmadas de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, puede que haya que realizar los siguientes ajustes de la dosis.

Recomendaciones en pacientes con elevación de ALT/AST

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas entre >3 y ≤5 veces el LSN después de iniciar el tratamiento con Pirfenidona se debe suspender cualquier medicamento que pueda interferir con el del estudio, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está médicamente indicado, se debe reducir o interrumpir la dosis de Pirfenidona. Cuando las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo gradualmente la dosis de Pirfenidona hasta alcanzar la dosis diaria recomendada si es que el paciente la tolera.
Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas ≤5 veces el LSN, acompañadas de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento con Pirfenidona y no volver a reanudarlo en ese paciente.
Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas > 5 veces por encima del LSN, acompañadas de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento con Pirfenidona y no volver a reanudarlo en ese paciente.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (es decir, clase B de Child-Pugh), la exposición a Pirfenidona aumentó un 60%. Se recomienda precaución cuando se administre Pirfenidona a pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática leve o moderada (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.

Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad
Durante el tratamiento con Pirfenidona se debe evitar o reducir al mínimo la exposición directa al sol (y a lámparas de rayos UVA). Se debe indicar a los pacientes que usen diariamente cremas de

protección solar y ropa que les proteja de la exposición al sol, y que eviten otros medicamentos que se sabe que causan fotosensibilidad. El paciente debe informar al médico si presenta síntomas de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad. Las reacciones graves de fotosensibilidad son poco frecuentes. En los casos leves o graves de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad, es posible que haya que ajustar la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento.

S.E.A.T. FOLIO 61 MESA DE ENTRADAS

Mareos

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. 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.

4864

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 aumenten la ingesta calórica si considera que la pérdida de peso tiene relevancia clínica.

• Pacientes ancianos [ver "Administración en ancianos"]

Precauciones básicas.

• **Puede aparecer fotosensibilidad**, además, ante la posibilidad de **carcinogénesis en piel por exposición a la luz**, previamente a la administración del medicamento, orientar bien al paciente según los siguientes puntos:

1) Al salir a la intemperie, utilizar ropas de manga larga, sombrero, sombrilla, protectores solares tipo pantalla solar de alto factor de protección (SPF 50 +, PA+++) y evitar la exposición a rayos ultravioleta, y tomar medidas de protección ante la exposición a la luz

2) En caso de confirmarse afecciones de piel como exantema, prurito, inmediatamente contactarse con el médico tratante.

3) Como puede haber somnolencia, vértigo y mareos, en pacientes que estén tomando el presente medicamento, advertirles de no operar máquinas ni conducir automóviles por el peligro que conlleva

4) Debido a que puede haber afección de la función hepática, que se ve por el aumento de AST, ALT y con posible ictericia, mientras se administre el presente medicamento, efectuar periódicamente análisis, y observar bien el estado del paciente.

Efectos Adversos

La seguridad de Pirfenidona se ha evaluado en estudios clínicos realizados en 1.345 voluntarios sanos y pacientes.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia (≥10%) durante la experiencia del estudio clínico que comparó pirfenidona a la dosis de 2.403 mg/día con placebo fueron, respectivamente, las siguientes: náuseas (32,8% frente al 13,3%), erupción cutánea (28,7% frente al 8,6%), cansancio (22,3% frente al 13,3%), diarrea (21,7% frente al 13,5%), dispepsia (16,8% frente al 5,5%), y reacción por fotosensibilidad (12,2% frente al 1,7%).

Se registraron reacciones adversas graves con frecuencias similares entre los pacientes tratados con 2.403 mg/día de Pirfenidona y placebo en estudios clínicos.

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

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

Durante la comercialización del Fibridoner en Argentina, se reportó como evento adverso un caso de Leucopenia. Se determinó la causalidad de dicho evento utilizando el Algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y colaboradores, sugerido por la OMS arrojando como resultado: reacción adversa posiblemente relacionada con el Fibridoner.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La pirfenidona es metabolizada principalmente por CYP1A2. Los estudios metabólicos *in vitro* con microsomas hepáticos indican que aproximadamente el 48% de la pirfenidona es metabolizada principalmente por CYP1A2 y que otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1, contribuyen menos del 13%.
El consumo de zumo 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 en fase 1, la administración conjunta de Pirfenidona y fluvoxamina (un potente inhibidor de CYP1A2 que también tiene efectos inhibidores en otras isoenzimas CYP [CYP2C9,

I.N.M.A.T. FOLIO 62 MESA DE ENTRADAS
4864

2C19 y 2D6] multiplicó por cuatro la exposición a pirfenidona en pacientes no fumadores.
Pirfenidona está contraindicado en pacientes que estén tomando también fluvoxamina (ver Contraindicaciones). Debe suspenderse el tratamiento con fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con Pirfenidona y durante todo el tiempo que dure éste, puesto que reduce el aclaramiento de pirfenidona. Durante el tratamiento con pirfenidona deben evitarse también otros tratamientos inhibidores tanto de CYP1A2 como de una o más de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (como CYP2C9, 2C19 y 2D6).
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 la pirfenidona, como CYP2C9 (p. ej., amiodarona, fluconazol), 2C19 (p. ej., cloranfenicol) y 2D6 (p. ej., fluoxetina, paroxetina).
Pirfenidona debe utilizarse con precaución en pacientes que estén tomando otros inhibidores moderados o potentes de CYP1A2 (como ciprofloxacino, amiodarona o propafenona).

N° A.T. FOLIO 63 MESA DE ENTRADAS
4864

Tabaco e inductores de CYP1A2
Un estudio de interacción en fase 1 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 el 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 la pirfenidona (como la rifampicina) puede producir un marcado descenso de las concentraciones plasmáticas de pirfenidona. Esos otros medicamentos deben evitarse en la medida de lo posible.

Estudios de Genotoxicidad
De acuerdo a estudios de alteración cromosómica con luz en cultivo de células pulmonares de hamster chino, se comprobó por fotoirradiación, su capacidad inductora de alteración de estructura cromosómica, la fototoxicidad (fotosensibilidad) que provoca la concentración plasmática y la fotogenotoxicidad, no se pueden disociar de la concentración del medicamento, por lo que hay posibilidad de carcinogénesis en piel por exposición a luz .
De acuerdo a estudios de fototoxicidad de piel utilizando marmotas, se comprobó que posee fototoxicidad dérmica. Más aún, se comprobó que se pueden prevenir las manifestaciones de la fototoxicidad con pantallas solares SPF 50+, PA+++ .
De acuerdo a estudios de carcinogénesis a largo plazo (104 semanas), utilizando ratones y ratas, si bien se comprobó el aumento de la aparición de células tumorales hepáticas (ratón 800 mg/kg/día, rata 750 mg/kg/día) y de tumor uterino (ratas 1500 mg/kg/día), se puede pensar que en ambos casos, el mecanismo sería propio de los roedores [6]). Más aún, los resultados de estudios de genotoxicidad fueron negativos.
De acuerdo a estudios cardioangiográficos en ratas y perros, se observó hipotensión arterial (ratas 300 mg/kg), taquicardia (ratas y perros 100 mg/kg), en el electrocardiograma se comprobaron: bloqueo auriculoventricular (ratas 100 mg/kg), extrasístoles ventriculares a repetición (ratas 300 mg/kg) e influencia sobre el intervalo QTc (perro 100 mg/kg). Más aún, en electrograma de haz de His *in vitro*, se comprobó que la influencia sobre el potencial de acción del miocardio y sobre el flujo HERG era poca .
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.

Datos preclínicos sobre 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 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 que reciben Pirfenidona. Estos hallazgos no se consideran relevantes para el ser humano.

A.N.M.A.T. FOLIO 64 MESA DE ENTRADAS
4864

En ratas hembras que recibieron 1.500 mg/kg al día, 37 veces la dosis humana de 2403 mg/día, se observó un aumento estadísticamente significativo de los tumores uterinos. Los resultados de los estudios mecanísticos indican que la aparición de tumores uterinos está probablemente relacionada con un desequilibrio crónico de las hormonas sexuales mediadas por la dopamina que afecta a un mecanismo endocrino específico de la rata que no está presente en el ser humano.
Los estudios de toxicología para la reproducción 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, la pirfenidona y/o sus metabolitos atraviesan la placenta y pueden acumularse en el líquido amniótico. En ratas que recibieron dosis altas (≥450 mg/kg al día) se observó una prolongación del ciclo estrogénico y una elevada incidencia de ciclos irregulares. En ratas que recibieron dosis altas (≥ 1.000 mg/kg al día) se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal. Los estudios realizados en ratas lactantes indican que la pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche y pueden acumularse en ella.
La 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, la 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.

Sobredosis
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011)4654-6648/4658-7777
Hospital Fernández: (011) 4808-2655/4801-7767
Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Conservación: Conservar a temperatura ambiente (menor a 30°C).
Mantener el producto en su estuche de venta.

PRESENTACIONES:
FIBRIDONER® Envase conteniendo 100, 200 y 360 comprimidos recubiertos.
Envase conteniendo 500 comprimidos recubiertos. Uso Hospitalario

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:
Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha indicada en el envase.
Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Elaborado en: Virgilio 844/56
(C1407BQP) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 56695

Fraccionado en:
LABORATORIO DOSA S.A.
Girardot 1369 (C1427AKC) Ciudad de Buenos Aires
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

PRN-P-01-05