



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-101472451-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-101472451-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma FINADIET S.A.C.I.F.I. solicita se autorice una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada PIRFEMAX / PIRFENIDONA, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Certificado N° 58.852.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que por Disposición ANMAT N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el artículo 3° del Decreto No 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes farmacéuticos activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma FINADIET S.A.C.I.F.I. para la especialidad medicinal que se denominará PIRFEMAX 801, comprimidos recubiertos, la nueva concentración de PIRFENIDONA 801 mg, cuya composición para los excipientes será: CELULOSA MICROCRISTALINA 309,75 mg, POVIDONA 51,00 mg, DIÓXIDO DE SOLICIO COLOIDAL 6,00 mg, CROSCARMELOSA SÓDICA 27,00 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 5,25 mg, ALCOHOL POLIVINILICO 14,40 mg, DIOXIDO DE TITANIO 9,00 mg, POLIETILENGLICOL 7,20 mg, TALCO 5,40 mg; a expendirse en BLISTER ALUMINIO-PVC/PVDC CRISTAL INACTÍNICO; en blíster por 10 comprimidos recubiertos; efectuándose su elaboración en: FINADIET S.A.C.I.F.I. (Hipólito Yrigoyen 3771, Ciudad Autónoma de Buenos Aires), propuesto como elaborador para el total de las etapas; con la condición de expendio de venta BAJO RECETA ARCHIVADA y un periodo de vida útil de VEINTICUATRO (24) MESES, conservar a temperatura ambiente menor a 25°C, en su envase original.

ARTICULO 2°.- Acéptanse los proyectos de rótulo según GEDO N° IF-2022-39862807-APN-DERM#ANMAT, rótulo según GEDO N° IF-2022-39862654-APN-DERM#ANMAT, Prospecto según GEDO N° IF-2023-83909901-APN-DERM#ANMAT, e Información paciente según GEDO N° IF-2022-39863301-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el certificado actualizado N° 58.852, consignando lo autorizado por los artículos precedentes, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 4°.- Inscribáse la nueva concentración en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 5°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-101472451-APN-DGA#ANMAT

rp



INFORMACIÓN PARA PACIENTES

PIRFEMAX–PIRFEMAX 801

PIRFENIDONA 200- 801 mg

Comprimidos recubiertos – administración oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Argentina

Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Contenido del prospecto:

1. Qué es **PIRFEMAX** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **PIRFEMAX**
3. Cómo tomar **PIRFEMAX**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **PIRFEMAX**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es **PIRFEMAX** y para qué se utiliza

PIRFEMAX contiene el principio activo pirfenidona y se utiliza para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) de leve a moderada en adultos.

La Fibrosis Pulmonar Idiopática es una enfermedad en la que los tejidos de los pulmones se hinchan y llenan de cicatrices a lo largo del tiempo, lo que hace que resulte difícil respirar profundamente. En estas circunstancias, a los pulmones les cuesta funcionar correctamente. **PIRFEMAX** ayuda a reducir las cicatrices y la hinchazón de los pulmones, y le ayuda a respirar mejor.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **PIRFEMAX**

No tome **PIRFEMAX**

- si es alérgico a pirfenidona o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)





- si ha tenido previamente angioedema con pirfenidona, incluyendo síntomas como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que puede estar asociado con dificultad para respirar o sibilancias
- si está tomando un medicamento llamado fluvoxamina (utilizado para tratar la depresión y el trastorno obsesivo compulsivo [TOC])
- si tiene una enfermedad hepática grave o terminal
- si tiene una enfermedad renal grave o terminal que precise diálisis.

Si algo de lo anterior se cumple en su caso, no tome **PIRFEMAX**. Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **PIRFEMAX**

- Puede presentar una mayor sensibilidad a la luz solar (reacción de fotosensibilidad) cuando tome pirfenidona. Evite el sol (también las lámparas de rayos UVA) mientras esté tomando PE. Utilice diariamente una crema de protección solar y cúbrase los brazos, las piernas y la cabeza para reducir la exposición a la luz solar (ver sección 4: Posibles efectos adversos).
- No debe tomar otros medicamentos, como antibióticos del grupo de las tetraciclinas (p. ej. doxiciclina), que pueden aumentar su sensibilidad a la luz solar.
- Debe informar a su médico si sufre problemas renales.
- Debe informar a su médico si sufre problemas hepáticos de leves a moderados.
- Debe abstenerse de fumar antes y durante el tratamiento con pirfenidona. El tabaco puede reducir el efecto de pirfenidona.
- La pirfenidona puede causar mareo y cansancio. Tenga cuidado si tiene que realizar actividades que le exijan atención y coordinación.
- La pirfenidona puede causar pérdida de peso. Su médico le vigilará el peso mientras esté tomando este medicamento.
- Se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el tratamiento de PIRFEMAX. Deje de tomar PIRFEMAX y busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves descritas en la sección 4.

La pirfenidona puede causar problemas graves de hígado. Algunos casos han sido mortales. Tendrá que hacerse un análisis de sangre antes de empezar a tomar **PIRFEMAX**, una vez al mes durante los primeros 6 meses, y posteriormente cada 3 meses mientras esté tomando este medicamento, para comprobar el correcto funcionamiento de su hígado. Es importante que le hagan estos análisis de sangre periódicamente durante todo el tiempo que esté tomando **PIRFEMAX**.

Niños y adolescentes

No administre **PIRFEMAX** a niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y PIRFEMAX

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Esto es especialmente importante si está tomando los siguientes medicamentos, ya que pueden alterar el efecto de **PIRFEMAX**.





Los siguientes medicamentos pueden aumentar los efectos secundarios de pirfenidona:

- enoxacina (un tipo de antibiótico)
- ciprofloxacino (un tipo de antibiótico)
- amiodarona (utilizada para el tratamiento de algunos tipos de cardiopatías)
- propafenona (utilizada para el tratamiento de algunos tipos de cardiopatías)
- fluvoxamina (utilizada para el tratamiento de la depresión y del trastorno obsesivo compulsivo (TOC)).

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de pirfenidona:

- omeprazol (utilizado en el tratamiento de trastornos como indigestión, enfermedad por reflujo esofágico)
- rifampicina (un tipo de antibiótico).

Toma de PIRFEMAX con alimentos y bebidas

No beba zumo de pomelo mientras esté tomando este medicamento. El zumo de pomelo puede hacer que **PIRFEMAX** no funcione correctamente.

Embarazo y lactancia

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de **PIRFEMAX** si está embarazada, está pensando quedarse embarazada o cree que puede estarlo, ya que no se conocen los riesgos potenciales para el feto.

Si está en periodo de lactancia o lo tiene previsto, hable con su médico antes de tomar **PIRFEMAX**. Como no se sabe si la pirfenidona se excreta en la leche materna, su médico le explicará los riesgos y beneficios de tomar este medicamento durante la lactancia si usted decidiera hacerlo.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje máquinas si se siente mareado o cansado después de tomar **PIRFEMAX**.

PIRFEMAX contiene lactosa

Los comprimidos de Pirfemax pirfenidona 200 mg contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

PIRFEMAX – PIRFEMAX 801 contienen sodio

Contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "libre de sodio".

3. Cómo tomar PIRFEMAX

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

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Normalmente se le administrará este medicamento aumentando gradualmente la dosis de la forma siguiente:

Durante los primeros 7 días	1 comprimido de 200 mg administrada 4 veces al día con alimentos (800 mg/día)
Entre los días 8 y 14:	2 comprimidos de 400 mg administrada 4 veces al día con alimentos (1.600



	mg/día)
A partir del día 15:	1 comprimido de 801 mg administrada 3 veces al día con alimentos (2.403 mg/día)

La dosis diaria de mantenimiento recomendada de pirfenidona es de 801 mg (1 comprimido de 801 o 4 comprimidos de 200) tres veces al día con comida, un total de 2403 mg/día.

Trague los comprimidos enteros con agua, durante o después de una comida para reducir el riesgo de efectos secundarios como náuseas (sensación de malestar) y mareo. Si los síntomas persisten, acuda a su médico.

Reducción de la dosis por efectos secundarios

Es posible que su médico decida reducir la dosis si presenta efectos secundarios como problemas de estómago, reacciones cutáneas a la luz solar o a lámparas de rayos UVA, o cambios significativos en las enzimas hepáticas.

Si toma más PIRFEMAX del que debe

Acuda a su médico o departamento de urgencias del hospital más cercano inmediatamente si toma más comprimidos de los que debiera, y lleve consigo su medicación.

Si accidentalmente toma una cantidad mayor de la indicada, consulte a su médico o farmacéutico o a un centro de toxicología en especial:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247

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

Hospital Pedro de Elizalde (Ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" La Plata, Tel.: (0221) 451-5555

Optativamente a otros centros de intoxicaciones.

Si olvidó tomar PIRFEMAX

Si se olvida de tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Cada dosis se debe separar por un intervalo de 3 horas como mínimo. No tome más comprimidos al día de los que correspondan a su dosis diaria recetada.

Si interrumpe el tratamiento con PIRFEMAX

En determinadas situaciones, su médico le aconsejará que deje de tomar **PIRFEMAX**. Si por cualquier motivo deja de tomar **PIRFEMAX** durante más de 14 días consecutivos, el médico reanudará su tratamiento con una dosis de 200 mg 4 veces al día y lo aumentará gradualmente hasta 801 mg 3 veces al día.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar **PIRFEMAX** e informe a su médico inmediatamente

- Si experimenta hinchazón de la cara, los labios o la lengua, picor, ronchas, dificultad para respirar o sibilancias, o sensación de desmayo, los cuales son signos de angioedema, una reacción alérgica grave o anafilaxia.



- Si observa que tiene los ojos o la piel de color amarillo u orina oscura, y posiblemente acompañado por picor de la piel, dolor en el lado superior derecho del área del estómago (abdomen), pérdida de apetito, sangrado o aparición de moratones más fácilmente de lo normal, o se siente cansado. Estos podrían ser signos de función hepática anormal y puede indicar daño hepático, el cual es un efecto adverso poco frecuente de pirfenidona.
- Si experimenta manchas rojizas sin relieve, o manchas circulares en el tronco, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas erupciones cutáneas graves pueden ir precedidas de fiebre y síntomas similares a los de la gripe. Estos signos y síntomas pueden indicar síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.

Otros posibles efectos adversos son

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- infecciones de la garganta o de las vías respiratorias que llegan a los pulmones y/o sinusitis
- sensación de malestar (náuseas)
- problemas de estómago, como reflujo ácido, vómitos y estreñimiento
- diarrea
- indigestión o pesadez de estómago
- pérdida de peso
- disminución del apetito
- dificultad para dormir
- cansancio
- mareos
- dolor de cabeza
- dificultad para respirar
- tos
- dolor de las articulaciones

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- infecciones de la vejiga
- somnolencia
- alteración del gusto
- sofocos
- problemas de estómago, como sensación de pesadez, dolor y molestias abdominales, ardor de estómago y flatulencia
- los análisis de sangre pueden indicar aumento de las enzimas hepáticas
- reacciones cutáneas tras la exposición al sol o el uso de lámparas de rayos UVA
- problemas cutáneos como picor, irritación o enrojecimiento, sequedad, erupción
- dolor muscular
- debilidad o falta de energía
- dolor torácico
- quemaduras solares.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Niveles bajos de sodio en la sangre. Esto puede causar dolor de cabeza, mareos, confusión, debilidad, calambres musculares o náuseas y vómitos.
- los resultados de las pruebas de los análisis de sangre pueden presentar disminución de los leucocitos.





Comunicación de sospechas de reacciones adversas

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento, informar cualquier sospecha de eventos adversos a **FINADIET S.A.C.I.F.I.** al teléfono (011) 4981-5444 / 4981-5544 o en la página www.finadiet.com.ar.

También alternativamente puede comunicarlos directamente al Sistema Nacional de Farmacovigilancia, a través de la página ANMAT.

<http://rea.anmat.gob.ar/Home>

o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Este medicamento tiene Plan de Gestión de Riesgos y según éste se realizarán las actividades y acciones de farmacovigilancia y aquellas que se acuerden posteriormente en cualquier actualización del PGR.

5. Conservación de PIRFEMAX

Conservar a temperatura ambiente menor a 25 °C, en su envase original

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche y el blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

No utilizar el medicamento si el envase está dañado.

6. Contenido del envase e información adicional de PIRFEMAX

Comprimidos de 200 mg

El principio activo es pirfenidona. Cada comprimido recubierto contiene 200 mg de pirfenidona.

Los demás componentes son: lactosa monohidrato, povidona K30, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, talco.

Comprimidos de 801 mg

El principio activo es pirfenidona. Cada comprimido recubierto con película contiene 801 mg de pirfenidona.

Los demás componentes son: celulosa microcristalina; povidona; dióxido de silicio coloidal; croscarmelosa sódica; estearato de magnesio, con una película de Recubrimiento: alcohol polivinílico; dióxido de titanio; polietilenglicol; talco.

Aspecto del producto y contenido del envase

PIRFEMAX es un comprimido recubierto redondo, biconvexos, de color blanco.

Envases con 200 y 360 comprimidos recubiertos, en blísteres dentro de un estuche y con prospecto e información para pacientes.

PIRFEMAX 801 es un comprimido recubierto oblongo (de forma alargada), de color blanco.

Envases con 100 comprimidos recubiertos, en 10 blísteres x 10 comprimidos, dentro de un estuche y con prospecto e información para pacientes.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°58.852

Pirfemax200-801_PP-PIP_v02/Mar22

Página 6 de 7





Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Fecha última revisión: v02/Mar22, autorizado por Disposición ANMAT N° _____

FINADIET S.A.C.I.F.I.

Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

TE: (011) 4981-5444/5544/5644

www.finadiet.com.ar



SAUBERMANN Diego Fabio

CUIL 20255567412

PIPtemax200-801_PP-PIP_v02/Mar22

Página 7 de 7



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF PACIENTE PROD- PIRFEMAX - PIRFEMAX 801 EX-2021-101472451- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.25 10:10:43 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.25 10:10:44 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Argentina

PIRFEMAX - PIRFEMAX 801
PIRFENIDONA 200 – 801 mg
Comprimidos recubiertos – administración oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULAS

Cada comprimido recubierto de **PIRFEMAX** contiene:

Pirfenidona 200 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, povidona k30, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, polietilenglicol 3000, talco.

Descripción de la especialidad: es un comprimido recubierto, redondo, biconvexo, de color blanco.

Cada comprimido recubierto de **PIRFEMAX 801** mg contiene:

Pirfenidona 801 mg

Excipientes: celulosa microcristalina; povidona; dióxido de silicio coloidal; croscarmelosa sódica; estearato de magnesio. Película de Recubrimiento: alcohol polivinílico; dióxido de titanio; polietilenglicol; talco.

Descripción de la especialidad: es un comprimido recubierto oblongo de color blanco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresores, otros inmunosupresores, código ATC: L04AX05

INDICACIONES

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

El mecanismo de acción de pirfenidona no se conoce bien todavía. Sin embargo, los datos disponibles indican que pirfenidona tiene propiedades tanto antifibróticas como antiinflamatorias en una serie de sistemas *in vitro* y en modelos animales de fibrosis pulmonar (fibrosis inducida por bleomicina y trasplante).

La FPI es una enfermedad pulmonar fibrótica e inflamatoria crónica que se ve afectada por la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias, entre ellas el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-1 beta (IL-1 β), habiéndose demostrado que pirfenidona reduce la acumulación de células inflamatorias en respuesta a diversos estímulos.

Pirfenidona atenúa la proliferación de fibroblastos, la producción de citocinas y proteínas relacionadas con la fibrosis y el aumento de la biosíntesis y la acumulación de matriz extracelular en respuesta a citocinas que son factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).



Eficacia clínica

La eficacia clínica publicada de pirfenidona se ha estudiado en cuatro estudios en fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en pacientes con FPI. Tres de los estudios en fase 3 (PIPF-004, PIPF-006 y PIPF-016) fueron multinacionales, y uno (SP3) se realizó en Japón.

En un análisis combinado especificado previamente de los estudios PIPF-004, PIPF-006 y PIPF-016 en el mes 12, la mortalidad por cualquier causa fue significativamente menor en el grupo que recibió 2.403 mg/día de pirfenidona (3,5%, 22 de 623 pacientes) que en el grupo con el placebo (6,7%, 42 de 624 pacientes), lo que supuso una reducción del 48% en el riesgo de mortalidad por cualquier causa durante los 12 primeros meses (RRI 0,52 [IC 95%: 0,31 – 0,87], $p = 0,0107$, prueba del logaritmo del rango).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con pirfenidona en todos los grupos de la población pediátrica en la FPI (ver sección Posología para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La administración de las pirfenidona con alimentos reduce considerablemente la C_{max} (en un 50%) y tiene un efecto menor en el AUC que cuando se administra en ayunas. Tras la administración oral de una dosis única de 801 mg a voluntarios adultos sanos de más edad (50 - 66 años) en condiciones posprandiales, la velocidad de absorción de pirfenidona disminuyó, mientras que el AUC en condiciones posprandiales fue aproximadamente igual al 80 - 85% del AUC en ayunas. La incidencia de acontecimientos adversos (náuseas y mareos) fue menor en los sujetos en condiciones posprandiales que en el grupo en ayunas. Por consiguiente, se recomienda la administración de pirfenidona con alimentos para reducir la incidencia de náuseas y mareos.

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

Distribución

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

Biotransformación

Aproximadamente el 70-80% de pirfenidona es metabolizada mediante CYP1A2, y en menor proporción por otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1. Los datos *in vitro* indican cierta actividad farmacológicamente relevante del metabolito principal (5-carboxi-pirfenidona), en concentraciones muy por encima de las concentraciones plasmáticas máximas en pacientes con FPI. Esto podría ser clínicamente relevante en pacientes con insuficiencia renal moderada, en los que la exposición a 5-carboxi-pirfenidona está aumentada.

Eliminación

El aclaramiento de 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 pirfenidona se excreta en forma del metabolito 5-carboxi-pirfenidona (más del 95% del cual se recupera), excretándose intacta en la orina menos del 1% de pirfenidona.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Se comparó la farmacocinética de pirfenidona y del metabolito 5-carboxi-pirfenidona en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y en sujetos con función hepática normal. Los resultados indicaron un aumento medio del 60% en la exposición a pirfenidona después de administrar una dosis única de 801 mg de pirfenidona en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Pirfenidona debe utilizarse 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 al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2 (ver Posología y Advertencias y Precauciones). Pirfenidona está contraindicada en la insuficiencia hepática grave y en la enfermedad hepática terminal (ver Posología y Contraindicaciones).

Insuficiencia renal

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de pirfenidona en sujetos con insuficiencia renal de leve a grave, con respecto a los sujetos con función renal normal. La sustancia original se metaboliza predominantemente a 5-carboxi-pirfenidona. El AUC_{0-∞} media (DE) de 5-carboxi-pirfenidona fue significativamente mayor en los grupos con 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 comparado con 28,7 (4,99) mg•h/l respectivamente.

Grupo Insuficiencia Renal	Estadística	AUC _{0-∞} (mg•h/l)	
		Pirfenidona	5-Carboxi-Pirfenidona
Normal n = 6	Media (DE)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Mediana (25 ^º -75 ^º)	42,0 (33,1-55,6)	30,8 (24,1-32,1)
Leve n = 6	Media (DE)	59,1 (21,5)	^a 49,3 (14,6)
	Mediana (25 ^º -75 ^º)	51,6 (43,7-80,3)	43,0 (38,8-56,8)
Moderada n = 6	Media (DE)	63,5 (19,5)	^b 100 (26,3)
	Mediana (25 ^º -75 ^º)	66,7 (47,7-76,7)	96,3 (75,2-123)
Grave n = 6	Media (DE)	46,7 (10,9)	^c 168 (67,4)
	Mediana (25 ^º -75 ^º)	49,4 (40,7-55,8)	150 (123-248)

AUC_{0-∞} = área bajo la curva concentración-tiempo de cero a infinito
a- valor de p versus Normal = 1,00 (comparaciones por pares con Bonferroni)
b- valor de p versus Normal = 0,009 (comparaciones por pares con Bonferroni)
c- valor de p versus Normal < 0,0001 (comparaciones 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 descartar que en pacientes con insuficiencia renal moderada el metabolito tenga actividad farmacodinámica clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve que estén recibiendo pirfenidona. Pirfenidona debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. El uso de pirfenidona está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que requiere diálisis (ver Posología y Contraindicaciones).

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 pirfenidona.

Datos preclínicos sobre seguridad

Pirfemax 200-801_PP-PIP_v02/Mar22

Página 3 de 12



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 centrolobular 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.

En ratas hembras que recibieron 1.500 mg/kg al día, 37 veces la dosis humana de 2.403 mg/día, se observó un aumento estadísticamente significativo de los tumores uterinos. Los resultados 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, 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 pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche y pueden acumularse en ella.

Pirfenidona no mostró indicios de actividad mutagénica o genotóxica en la batería habitual de pruebas y cuando se evaluó bajo exposición de luz UV no fue mutagénica. Cuando se evaluó bajo exposición UV, pirfenidona dio positivo en un ensayo fotoclastogénico realizado en células de pulmón de hámster chino.

En cobayas se observó fototoxicidad e irritación tras la administración oral de pirfenidona y con exposición a rayos UVA/UVB. La gravedad de las lesiones fototóxicas se redujo con la aplicación de una crema de protección solar.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología para adultos

Una vez iniciado el tratamiento, se debe aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 2.403 mg/día durante un período de 14 días de la forma siguiente:

Días 1 a 7:	1 comprimido de 200 mg administrada 4 veces al día (800 mg/día)
Días 8 a 14:	2 comprimidos de 200 mg administrada 4 veces al día (1.600 mg/día)
A partir del día 15:	1 comprimido de 801 mg administrada 3 veces al día (2.403 mg/día)

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

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2.403 mg/día (ver Sobredosificación).

Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con PIRFEMAX 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 reacciones adversas gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de pirfenidona a 200 mg – 400 mg, dos o tres 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 una o dos semanas hasta la remisión de los síntomas.

Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad: Si el paciente experimenta una reacción o erupción cutánea de leve a moderada por fotosensibilidad, se le debe recordar utilizar diariamente crema de protección solar y evitar la exposición al sol (ver Precauciones y Advertencias). Se puede reducir la dosis de pirfenidona a 801 mg al día (200 mg cuatro veces al día). Si persiste la erupción cutánea al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con PIRFEMAX 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 Precauciones y Advertencias). Una vez que remita la erupción cutánea, podrá reanudar el tratamiento con PIRFEMAX 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 un marcado aumento de las enzimas alanino y/o aspartato aminotransferasas (ALT/AST) con o sin aumento de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de pirfenidona o suspender el tratamiento siguiendo las indicaciones dadas en la sección Precauciones y Advertencias.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (es decir, clases A y B de Child-Pugh). No obstante, las concentraciones plasmáticas de pirfenidona pueden estar elevadas en algunos pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, por lo que se recomienda precaución cuando se administre el tratamiento con PIRFEMAX en esta población. El tratamiento con PIRFEMAX no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal (ver las Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias y Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. PIRFEMAX debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30-50 ml/min). No se recomienda el tratamiento con PIRFEMAX en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis (ver Contraindicaciones y Propiedades farmacocinéticas).

Población pediátrica

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



Modo o instrucciones de empleo

PIRFEMAX es para administración por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua y con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos (ver Reacciones Adversas y Propiedades farmacocinéticas).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos la fórmula.
- Antecedentes de angioedema con pirfenidona (ver Advertencias y precauciones).
- Uso concomitante de fluvoxamina (ver Interacción con otros medicamentos).
- Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal (ver Posología y Advertencias y precauciones).
- Insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) o enfermedad renal terminal que precise diálisis (ver Posología y Propiedades farmacocinéticas).

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES especiales de empleo

Función hepática

Se ha observado frecuentemente un aumento de las transaminasas en pacientes tratados con Pirfemax (pirfenidona). Se debe monitorizar la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, a intervalos mensuales durante los primeros 6 meses y posteriormente cada 3 meses (ver Reacciones Adversas).

Si el paciente presenta un aumento de las transaminasas entre >3 y <5 veces el LSN sin aumento de la bilirrubina y sin síntomas o signos de daño hepático inducido por el fármaco después de iniciar el tratamiento con Pirfemax (pirfenidona), se deben descartar otras causas y se debe vigilar de cerca al paciente. Se deberá considerar la suspensión del tratamiento con otros medicamentos asociados con toxicidad hepática. Si está médicamente indicado, se debe reducir o interrumpir la dosis de Pirfemax (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 Pirfemax (pirfenidona) hasta alcanzar la dosis diaria recomendada si es que el paciente la tolera.

Daño hepático inducido por el fármaco

Con poca frecuencia, los aumentos de la AST y la ALT se asociaron con aumentos concomitantes de bilirrubina. En el periodo de poscomercialización se han notificado casos de daño hepático grave inducido por el fármaco, incluidos casos aislados con desenlace mortal (ver sección Reacciones adversas).

Además de la monitorización habitual recomendada de la función hepática, se debe realizar con inmediatez una evaluación clínica y monitorizar la función hepática en pacientes que muestren síntomas que puedan indicar daño hepático, como fatiga, anorexia, molestias en hipocondrio derecho del abdomen, coluria o ictericia.

Si el paciente presenta aumentos de las transaminasas entre >3 y <5 veces el LSN, acompañadas de hiperbilirrubinemia, o signos clínicos y síntomas indicativos de daño hepático, se debe suspender el tratamiento con Pirfemax (pirfenidona) de forma permanente y no volver a reanudarlo en ese paciente.

Si el paciente presenta aumentos de las transaminasas >5 veces por encima del LSN, se debe suspender el tratamiento con Pirfemax (pirfenidona) de forma permanente y no volver a reanudarlo en ese paciente.

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 Pirfemax (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 pirfenidona. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2 (ver Interacciones y Propiedades farmacocinéticas). Pirfenidona no se ha estudiado en personas con insuficiencia



hepática grave, por lo que no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Contraindicaciones).

Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad

Durante el tratamiento con Pirfemax (pirfenidona) se debe evitar o reducir al mínimo la exposición directa al sol (y a lámparas de rayos UVA). Se debe indicar a los pacientes que usen diariamente cremas de protección solar y ropa que les proteja de la exposición al sol, y que eviten otros medicamentos que se sabe que causan fotosensibilidad. El paciente debe informar al médico si presenta síntomas de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad. Las reacciones graves de fotosensibilidad son poco frecuentes. En los casos leves o graves de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad, es posible que haya que ajustar la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento (ver Posología).

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 Pirfemax (pirfenidona). Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, Pirfemax (pirfenidona) debe retirarse inmediatamente. Si el paciente ha desarrollado SJS o NET con el uso, el tratamiento con Pirfemax (pirfenidona) no debe reiniciarse y debe suspenderse permanentemente.

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 Pirfemax (pirfenidona) tras la comercialización. También se han recibido notificaciones de reacciones anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que desarrollen signos o síntomas de angioedema o de reacciones alérgicas graves tras la administración de pirfenidona deben suspender inmediatamente el tratamiento. Los pacientes con angioedema o reacciones alérgicas graves se deben tratar de acuerdo con las normas asistenciales. Pirfemax (pirfenidona) no se debe utilizar en pacientes con antecedentes de angioedema o hipersensibilidad debidos a pirfenidona (ver Contraindicaciones).

Mareos

Se han descrito mareos en pacientes tratados con Pirfemax (pirfenidona). Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación (ver Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas). En los estudios clínicos publicados, la mayoría de los pacientes que experimentaron mareos tuvieron un único episodio, y la mayoría de esos episodios se resolvieron, con una 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 Pirfemax (pirfenidona). Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación (ver Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas).

Pérdida de peso

Se ha descrito pérdida de peso en pacientes tratados con Pirfemax (pirfenidona) (ver Reacciones Adversas). 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 Pirfemax (pirfenidona) (ver Reacciones Adversas). 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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aproximadamente el 70-80% de pirfenidona es metabolizada mediante CYP1A2, y en menor proporción por otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

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

Fluoxamina e inhibidores del CYP1A2

En un estudio publicado en fase 1, la administración conjunta de pirfenidona y fluoxamina (un potente inhibidor de CYP1A2 que también tiene efectos inhibidores en otras isoenzimas CYP [CYP2C9, 2C19 y 2D6]), multiplicó por cuatro la exposición a pirfenidona en pacientes no fumadores.

Pirfemax (pirfenidona) está contraindicado en pacientes que estén tomando también fluoxamina (ver Contraindicaciones). Debe suspenderse el tratamiento con fluoxamina antes de iniciar el tratamiento con Pirfemax (pirfenidona) y durante todo el tiempo que dure éste, puesto que reduce el aclaramiento de pirfenidona. Durante el tratamiento con pirfenidona deben evitarse también otros tratamientos inhibidores tanto de CYP1A2 como de una o más de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de pirfenidona (como CYP2C9, 2C19 y 2D6).

Extrapolaciones *in vitro* e *in vivo* indican que los inhibidores potentes y selectivos de CYP1A2 (p. ej. enoxacina) tienen potencial para aumentar la exposición a pirfenidona en aproximadamente 2 a 4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de pirfenidona con un inhibidor potente y selectivo de CYP1A2, la dosis de pirfenidona debe reducirse a 800 mg al día (200 mg cuatro veces al día). Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados por si aparecieran reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con Pirfemax (pirfenidona). Suspenda el tratamiento con Pirfemax (pirfenidona) si fuera necesario (ver Posología y Advertencias y Precauciones).

La administración conjunta de Pirfemax (pirfenidona) y 750 mg de ciprofloxacina (un inhibidor moderado del CYP1A2) aumentó la exposición a pirfenidona en un 81%. Si no se puede evitar utilizar ciprofloxacina a la dosis de 750 mg dos veces al día, la dosis de Pirfemax (pirfenidona) debe reducirse a 1600 mg al día (400 mg, cuatro veces al día). La Pirfemax (pirfenidona) debe utilizarse con precaución también cuando se utiliza ciprofloxacina a una dosis de 250 mg ó 500 mg una vez o dos veces al día.

Pirfemax (pirfenidona) debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con otros inhibidores moderados de CYP1A2 (p.ej. amiodarona o propafenona).

Se recomienda especial precaución cuando se administren inhibidores de CYP1A2 conjuntamente con inhibidores potentes de una o más de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de pirfenidona, como CYP2C9 (p. ej. amiodarona, fluconazol), 2C19 (p. ej. cloranfenicol) y 2D6 (p. ej. fluoxetina, paroxetina).

Tabaco e inductores de CYP1A2

Un estudio de interacción en fase 1 publicado, 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 Pirfemax (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 Pirfemax (pirfenidona).



El uso concomitante de inductores moderados de CYP1A2 (como omeprazol) puede, en teoría, reducir las concentraciones plasmáticas de pirfenidona.

La administración simultánea de otros medicamentos que actúan como inductores potentes tanto de CYP1A2 como de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de pirfenidona (como rifampicina) puede producir un marcado descenso de las concentraciones plasmáticas de pirfenidona. Estos medicamentos deben evitarse en la medida de lo posible.

Fertilidad, embarazo y lactancia Mujeres en edad fértil

Embarazo

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

En animales, pirfenidona y/o sus metabolitos atraviesan la placenta y pueden acumularse en el líquido amniótico.

En ratas que recibieron dosis altas (≥ 1.000 mg/kg al día), se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Pirfemax (pirfenidona) durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si Pirfemax (pirfenidona) o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción de pirfenidona o sus metabolitos en la leche y la posible acumulación de pirfenidona o sus metabolitos en la leche (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). No se puede excluir el riesgo en el lactante.

Se tiene que tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Pirfemax (pirfenidona), tras sopesar el beneficio de la lactancia para el niño frente al beneficio del tratamiento con Pirfemax (pirfenidona) para la madre.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Pirfemax (pirfenidona) puede causar mareo y cansancio, lo que puede tener una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, por lo tanto, los pacientes deben tener precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas si experimentan estos síntomas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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%), anorexia (11,4% frente al 3,5%), cefalea (10,1% frente al 7,7%) y reacción por fotosensibilidad (9,3% frente al 1,1%).

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de pirfenidona se ha evaluado en estudios clínicos publicados, 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.

En la Tabla se informan 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 los tres estudios

fundamentales en fase 3 agrupados.

Las reacciones adversas de la experiencia poscomercialización aparecen también listadas en la Tabla.

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 $< 1/1.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)] 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	Anafilaxia ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Pérdida de peso, disminución del apetito
Poco frecuentes	Hiponatremia ¹
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	Aumento de ALT, aumento de AST, aumento de gamma glutamil transferasa
Poco frecuentes	Aumento de la bilirrubina sérica total en combinación con aumentos de la ALT y AST ¹ ; Daño hepático inducido por el fármaco ²
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción
Frecuentes	Reacción por fotosensibilidad; prurito, eritema, sequedad de piel, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica
Frecuencia desconocida	Síndrome de Stevens-Johnson ¹ ; necrólisis epidérmica tóxica ¹
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



¹Identificado a través de farmacovigilanciaposcomercialización

²Casos de daño hepático grave inducido por el fármaco, incluidos casos con desenlace mortal, se han identificado a través de farmacovigilancia poscomercialización (ver Contraindicaciones, Advertencias y precauciones).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento, informar cualquier sospecha de eventos adversos a **FINADIET S.A.C.I.F.I.** al teléfono **(011) 4981-5444 / 4981-5544** o en la página **www.finadiet.com.ar**

Alternativamente se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de farmacovigilancia, en la página de la A.N.M.A.T.

<http://rea.anmat.gob.ar/Home>

o llamar a A.N.M.A.T. responde 0800-333-1234

Este medicamento tiene Plan de Gestión de riesgos y según éste se realizarán las actividades y acciones de farmacovigilancia y aquellas que se acuerden posteriormente en cualquier actualización del PGR.

SOBREDOSIFICACIÓN

Existe una experiencia clínica publicada limitada con las sobredosis. Se administraron varias dosis de pirfenidona hasta una dosis total de 4.806 mg/día en forma de seis cápsulas de 267 mg tres veces al día a voluntarios adultos sanos durante un período de aumento gradual de la dosis de 12 días. Las reacciones adversas fueron leves, transitorias y compatibles con las reacciones adversas observadas con más frecuencia con pirfenidona.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ, Tel.: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777

HOSPITAL PEDRO DE ELIZALDE (EX CASA CUNA), Tel.: (011) 4300-2115

HOSPITAL DE PEDIATRÍA "SOR MARÍA LUDOVICA" LA PLATA, Tel.: (0221) 451-5555

Optativamente a otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIONES

Pirfemax: envases con 100, 200, 360 y 500 comprimidos recubiertos, siendo este último de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Pirfemax 801: envase con 100 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 25 °C, en su envase original

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

No utilizar el medicamento si el envase está dañado.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Pirfemax 200-801_PP-PIP_v02/Mar22

Página 11 de 12



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°58.852

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Fecha última revisión: v02/Mar22autorizado por Disposición N° ____

FINADIET S.A.C.I.F.I.

Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

TE: (011) 4981-5444/5544/5644

www.finadiet.com.ar



SAUBERMANN Diego Fabio

CUIL 2025567201_PP-PIP_v02/Mar22

Página 12 de 12

Página 12 de 12



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD- PIRFEMAX - PIRFEMAX 801 EX-2021-101472451- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.20 12:12:47 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.20 12:12:34 -03:00



PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO (Estuche)

PIRFEMAX 801
PIRFENIDONA 801 mg
Comprimidos recubiertos – administración oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA
Industria Argentina

Contenido: 100 comprimidos recubiertos

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de **PIRFEMAX 801** mg contiene:

Pirfenidona 801 mg

Excipientes: celulosa microcristalina; povidona; dióxido de silicio coloidal; croscarmelosa sódica; estearato de magnesio. Película de Recubrimiento: alcohol polivinílico; dióxido de titanio; polietilenglicol; talco.

Descripción: es un comprimido recubierto oblongo de color blanco.

Lea la Información para el Paciente que se encuentra dentro de este envase.

Conservar a temperatura ambiente menor a 25 °C, en su envase original

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

No utilizar el medicamento si el envase está dañado.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborada en: Hipólito Yrigoyen 3769/71. Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.852

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann, Farmacéutico.

FINADIET S.A.C.I.F.I.

Hipólito Yrigoyen 3769/71. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Lote:

Vto.:



SAUBERMANN Diego Fabio
Pirfenidona 801 mg, v01/Mar22
CUIL 20255567412

Página 1 de 1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 2° PROD- PIRFEMAX - PIRFEMAX 801 EX-2021-101472451- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.25 10:09:56 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.25 10:09:57 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO (aluminio blíster)

PIRFEMAX 801
PIRFENIDONA 801 mg
Comprimidos recubiertos – vía oral

Industria Argentina



Lote:
Vto.:



SAUBERMANN Diego Fabio
CUIL 20255567412

Pirfemax 801_Rot1_v01/Mar22

Página 1 de 1

Página 1 de 1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 1° PROD- PIRFEMAX - PIRFEMAX 801 EX-2021-101472451- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.25 10:10:08 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.25 10:10:09 -03:00