Performa
Pirfenidona 267 mg
Cápsulas

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA
Cada Cápsula contiene: Pirfenidona 267 mg. Excipientes: Povidona, Carboximetilcelulosa Reticulada, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Azul Brillante F.C.F., Eritrosina, Dióxido de Titanio, Gelatina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Inmunosupresor. Código ATC: L04AX05.

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES
Acción farmacológica
El mecanismo de acción de Pirfenidona no se conoce bien todavía. Sin embargo, los datos disponibles indican que 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-alfa) y la interleucina-1 beta (IL-1beta), 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, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) 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 (1 y 2), fueron multinacionales, y el tercero (3) se realizó en Japón.
Los dos primeros compararon el tratamiento con Pirfenidona (2403 mg/día) frente a placebo. Ambos estudios fueron casi idénticos en su diseño, con algunas excepciones como un grupo de dosis intermedia (1197 mg/día) en el primero. 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.
En el estudio 1, 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 también permitió que la reducción en el porcentaje de la CVF esperado entre el basal y la semana 24 (p=0,014), 36 (p<0,001), 48 (p<0,001) y 60 (p<0,001) fuera significativamente menor. 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 (Tabla 1).
Tabla 1: evaluación por categorías de la variación en el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 72 de tratamiento en el estudio 1

	Pirfenidona 2403 mg/día (N=174)	Placebo (N=174)
Disminución ≥ 10%, muerte o trasplante pulmonar	35 (20%)	60 (35%)
Disminución menor del 10%	97 (56%)	90 (52%)
Ninguna disminución (variación en la CVF ≥ 0%)	42 (24%)	24 (14%)

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 2 el efecto del tratamiento con Pirfenidona sobre la reducción del porcentaje de la CVF esperado entre el momento basal y la semana 72, no alcanzó una diferencia significativa (N=171; p=501) respecto del placebo (N=173) lo que sí se logró en la semana 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 (Tabla 2).
Tabla 2: evaluación por categorías de la variación en el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 72 de tratamiento en el estudio 2.

	Pirfenidona 2403 mg/día (N=171)	Placebo (N=173)
Disminución ≥ 10% o muerte o trasplante pulmonar	39 (23%)	46 (27%)
Disminución menor del 10%	88 (52%)	89 (51%)
Ninguna disminución (variación en la CVF ≥ 0%)	44 (26%)	38 (22%)

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 1 y 2, la tasa de mortalidad en el grupo que recibió 2403 mg/día de Pirfenidona fue del 7,8%, en comparación con el 9,8% en el grupo que recibió placebo (razón de riesgos instantáneos (RRI) 0,77; IC 95%: 0,47-1,28).
En el tercer estudio (estudio 3) realizado en pacientes japoneses se comparó el tratamiento con 1800 mg/día de Pirfenidona (comparable a 2403 mg/día en las poblaciones de Estados Unidos y Europa de los estudios 1 y 2 sobre una base normalizada en peso) y placebo (N=110, N=109, respectivamente). El tratamiento con Pirfenidona tendió a conservar significativamente más la 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).
Farmacocinética
Absorción
La administración de Pirfenidona con alimentos reduce considerablemente la concentración plasmática máxima (Cmáx) en un 50% y tiene un efecto menor en el área bajo la curva (ABC) 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 ABC en condiciones posprandiales fue aproximadamente igual al 80-85% del ABC 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 Pirfenidona no se ha determinado en el ser humano.
Distribución
Pirfenidona se une a proteínas plasmáticas, 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 mcg/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. En los estudios in vitro e in vivo realizados hasta la fecha no se ha detectado ninguna actividad del metabolito principal (5-carboxi-Pirfenidona), ni siquiera en concentraciones o dosis muy por encima de las asociadas a la actividad de la propia Pirfenidona.
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 1335 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 vida media 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% de lo que se recupera), excretándose intacta en la orina menos del 1% de Pirfenidona.
Poblaciones especiales
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 (3 cápsulas de 267 mg) en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Performa 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 del CYP1A2. Performa 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 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-carboxi-Pirfenidona, 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 Performa. Performa está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (Cl < 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 Pirfenidona.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN
El tratamiento con Performa debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la FPI.
La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y el cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación, se aconseja:
Adultos: iniciar el tratamiento de la forma siguiente para alcanzar la dosis diaria recomendada de nueve cápsulas de Performa al día en el lapso de 14 días:
- Días 1 a 7: una cápsula de Performa , tres veces al día (Pirfenidona 801 mg/día)
- Días 8 a 14: dos cápsulas de Performa , tres veces al día (Pirfenidona 1602 mg/día)
- A partir del día 15: tres cápsulas de Performa , tres veces al día (Pirfenidona 2403 mg/día)

Dosis máxima: nueve cápsulas de Performa por día (Pirfenidona 2403 mg/día).
Los pacientes que dejen de recibir el medicamento 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.
Modo de administración
Las cápsulas de Performa deben tragarse enteras, con agua y con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos.
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 Performa a 1-2 cápsulas (267 mg - 534 mg) 2 ó 3 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.
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 algún producto tópico que brinde protección solar y evitar la exposición al sol (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). Se puede reducir la dosis de Performa a 3 cápsulas diarias (1 cápsula tres veces al día). Si persiste la erupción cutánea al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento 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. Una vez que remita la erupción cutánea, podrá reanudar el tratamiento y aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.
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 Performa o suspender el tratamiento siguiendo las indicaciones referidas en "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES".
Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores. *Pacientes con insuficiencia hepática.* No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o 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 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 "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones medicamentosas"). 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 "ADVERTANCIAS Y PRECAUCIONES" y "CONTRAINDICACIONES"). 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. *Pacientes con 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 (Cl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis (ver "CONTRAINDICACIONES"). Población pediátrica. Pirfenidona no debe usarse en la población pediátrica para el tratamiento de la FPI.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Antecedentes de angioedema con el uso de Pirfenidona. Uso concomitante de fluvoxamina. Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal. Insuficiencia renal grave (Cl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que requiera diálisis.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
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. Rara vez esto se asoció con elevaciones concomitantes de la bilirrubina sérica total. 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 (ver "REACCIONES ADVERSAS"). 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 este fármaco, 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 de 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 o no 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 (es decir, clases A y B de Child-Pugh) debido a la posibilidad de una mayor exposición a este medicamento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2. Pirfenidona no se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática grave, por lo que no se recomienda su administración a esos pacientes.
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 ultravioletas A (UVA). Se debe indicar a los pacientes que usen diariamente productos tópicos que brinden 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 / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").
Angioedema. Se han recibido notificaciones de angioedema (algunas graves), manifestadas como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que pueden estar asociadas con dificultad para respirar o respiración sibilante, relacionadas con el uso de Pirfenidona tras la comercialización. Por lo tanto, los pacientes que desarrollen signos o síntomas de angioedema tras la administración de Pirfenidona deben suspender inmediatamente el tratamiento. Los pacientes con angioedema se deben tratar de acuerdo con las normas asistenciales. Performa no se debe utilizar en pacientes con antecedentes de angioedema debido a Pirfenidona (ver "CONTRAINDICACIONES").
Mareos. Se ha descrito mareos en pacientes tratados con Pirfenidona. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación. En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes que experimentaron mareos tuvieron un único episodio y la mayoría de esos episodios se resolvieron con una mediana de duración de 22 días. Si los mareos no mejoran o se hacen más intensos, es posible que haya que ajustar la dosis o incluso interrumpir el tratamiento con Pirfenidona.
Cansancio. Se ha descrito cansancio en pacientes tratados con Pirfenidona. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación.
Pérdida de peso. Se ha descrito pérdida de peso en pacientes tratados con Pirfenidona. El médico debe vigilar el peso del paciente y, cuando lo considere oportuno, recomendarle que aumente la ingesta calórica si considera que la pérdida de peso tiene relevancia clínica.
Interacciones medicamentosas. Aproximadamente el 70-80% de Pirfenidona es metabolizada mediante CYP1A2, y en menor proporción por otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1. El consumo de jugo de 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, 2C19 y 2D6) multiplicó por cuatro la exposición a Pirfenidona en pacientes no fumadores. Performa está contraindicado en pacientes que estén tomando también fluvoxamina (ver "CONTRAINDICACIONES"). Debe suspenderse el tratamiento con fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con Performa y durante todo el tiempo que dure éste, puesto que reduce el aclaramiento de Pirfenidona. Durante el tratamiento con Performa 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 (por ejemplo, enoxacina) tienen potencial para aumentar la exposición a Pirfenidona en aproximadamente 2 a 4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de Performa con un inhibidor potente y selectivo de CYP1A2, la dosis de Pirfenidona debe reducirse a 801 mg al día (una cápsula, tres veces al día). Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados por si aparecieran reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con Performa. La administración conjunta de Pirfenidona y ciprofloxacina 750 mg (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 Performa debe reducirse a 1602 mg al día (dos cápsulas, tres veces al día). Performa debe utilizarse con precaución también cuando se utiliza ciprofloxacina a una dosis de 250 mg o 500 mg una vez o dos veces al día. Performa debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con otros inhibidores moderados de CYP1A2 (por ejemplo: 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 (por ejemplo: amiodarona, fluconazol), 2C19 (por ejemplo: cloranfenicol) y 2D6 (por ejemplo: fluoxetina, paroxetina). 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 Performa 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 Performa . 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. Esos otros medicamentos deben evitarse en la medida de lo posible.
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. En ratas hembras que recibieron 1500 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 (1000 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 (≥ 1000 mg/kg al día) se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal. 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.
Embarazo
No hay datos relativos al uso de Pirfenidona en mujeres embarazadas. En animales, Pirfenidona y/o sus metabolitos atraviesan la placenta y pueden acumularse en el líquido amniótico. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Pirfenidona durante el embarazo.
Lactancia
Se desconoce si 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, por lo que no se puede excluir un riesgo para el lactante. Se tiene que tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Pirfenidona, tras evaluar el beneficio de la lactancia para el niño frente al beneficio del tratamiento con Pirfenidona para la madre.
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias
Pirfenidona puede causar mareo y cansancio, por lo que puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS
La seguridad de Pirfenidona se ha evaluado en estudios clínicos realizados en 1345 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 2403 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 2403 mg/día de Pirfenidona y placebo en estudios clínicos.
Se reportan las reacciones adversas notificadas con una frecuencia igual o superior al 2% en 345 pacientes que recibieron Pirfenidona a la dosis recomendada de 2403 mg/día en dos estudios fundamentales de fase 3 y aquellas referidas en la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se ordenan por la clasificación de órganos y sistemas y con las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100) y raras (≥1/10000 a <1/1000).
Trastornos de la sangre y sistema linfático. Raras: agranulocitosis (1).
Trastornos del sistema inmunológico. Poco frecuentes: angioedema (1).
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. Raras: elevación de la bilirrubina sérica total en combinación con elevaciones de la ALT y AST (1).
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 pruriginosa.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. Frecuentes: mialgia, artralgia.
Infecciones. Frecuentes: infección de las vías respiratorias altas; infección de las vías urinarias.
Trastornos generales. Muy frecuentes: cansancio. Frecuentes: astenia, dolor torácico no cardíaco.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos. Frecuentes: quemaduras solares.
(1) Reporte poscomercialización.

SOBREDOSIS
Existe una experiencia clínica limitada con las sobredosis. Se administraron varias dosis de Pirfenidona hasta un total de 4806 mg/día en forma de seis cápsulas de 267 mg tres veces al día a voluntarios adultos sanos durante un período de aumento 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 Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIÓN
Envase conteniendo 270 Cápsulas color violeta (tapa) y blanco (cuerpo).

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 ° C . Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, PERFORMA DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 57.797.
Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro. 7919/15.

Especialidad Medicinal en seguimiento de seguridad y eficacia.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve esta información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta información para el paciente.

Contenido de la información para el paciente
1. QUÉ ES PERFORMA Y PARA QUÉ SE UTILIZA
2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR PERFORMA
3. CÓMO TOMAR PERFORMA
4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE PERFORMA
6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

1. QUÉ ES PERFORMA Y PARA QUÉ SE UTILIZA
Performa contiene el principio activo Pirfenidona y se utiliza para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada en adultos.
La FPI es una enfermedad en la que los tejidos de los pulmones se inflaman 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. Performa ayuda a reducir las cicatrices y la inflamación de los pulmones, y le ayuda a respirar mejor.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR PERFORMA
No tome Performa si:
- es alérgico a Pirfenidona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- ha presentado con el uso de Pirfenidona síntomas como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que puede estar asociado con dificultad para respirar o sibilancias (sonido silbante que se produce al respirar) que pueden constituir un cuadro llamado angioedema.
- está tomando un medicamento llamado fluvoxamina (utilizado para tratar la depresión o el denominado trastorno obsesivo compulsivo).
- tiene una enfermedad hepática grave.
- tiene una enfermedad renal grave que precise diálisis.

Si algo de lo anterior se cumple en su caso, no tome Performa . Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
Consulte a su médico antes de empezar a tomar Performa
- Puede presentar una mayor sensibilidad a la luz solar (reacción de fotosensibilidad) cuando tome Performa . Evite el sol y también las lámparas de rayos ultravioletas A (UVA) mientras esté tomando Performa . Utilice diariamente algún tipo de protector solar sobre su piel y cúbrase los brazos, las piernas y la cabeza para reducir la exposición a la luz solar.
- No debe tomar otros medicamentos, como antibióticos del grupo de las tetraciclinas (por ejemplo: doxiciclina) o fluoroquinolonas (ejemplo: levofloxacina) que pueden aumentar su sensibilidad a la luz solar.
- Debe informar a su médico si sufre problemas hepáticos leves o moderados.
- Debe abstenerse de fumar antes y durante el tratamiento con Performa . El tabaco puede reducir el efecto de Performa .
- Performa puede causar mareo y cansancio. Tenga cuidado si tiene que realizar actividades que le exijan atención y coordinación.
- Performa puede causar pérdida de peso. Su médico le vigilará el peso mientras esté tomando este medicamento.

Tendrá que hacerse un análisis de sangre antes de empezar a tomar Performa , 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 esos análisis de sangre periódicamente durante todo el tiempo que esté tomando Performa .
Niños y adolescentes
No administre Performa a niños y adolescentes menores de 18 años.
Uso de Performa con otros medicamentos
Informe a su médico si está utilizando, o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento incluso los adquiridos sin receta médica.
Antes de tomar Performa , informe siempre a su médico si está usando o recibiendo alguno de los siguientes medicamentos ya que pueden alterar el efecto de Performa .
Los siguientes medicamentos pueden aumentar los efectos secundarios de Performa :
- enoxacina, ciprofloxacina, levofloxacina (antibióticos).
- amiodarona o propafenona (utilizadas para el tratamiento de algunas alteraciones del ritmo del corazón).

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de Performa :
- omeprazol (utilizado en el tratamiento de trastornos como acidez de estómago, enfermedad por refluj