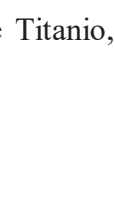


Performa 801
Pirfenidona 801 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



FORMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Pirfenidona 801 mg. Excipientes: Povidona, Carboximetilcelulosa Reticulada, Anhidrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Opadry 85F28751 White (*).
(*) Opadry 85F28751 White está compuesto por Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco.
Este medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

INDICACIONES
Performa 801 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 atenua 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).

Farmacocinética

Absorción

La administración de Pirfenidona con alimentos reduce considerablemente la concentración plasmática máxima (C_{máx}) 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 disminuye, mientras que el t_{1/2} aumenta.

ABC en condiciones posprandiales es aproximadamente igual al 80-85% del ABC en ayunas. No se observan diferencias significativas en los parámetros de absorción entre el comprimido de 801 mg comparado con tres cápsulas de 267 mg en estado de ayunas. El efecto de los alimentos en el ABC de Pirfenidona es coherente entre las formulaciones de comprimidos y cápsulas. En comparación con el estado de ayuno, la administración con alimentos de cualquiera de las formulaciones reduce la C_{máx} de Pirfenidona.

La incidencia de acontecimientos adversos (náuseas y mareos) es 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, principalmente a la albúmina sérica. El porcentaje medio total de unión varía 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. No se detecta 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 *clearance* de Pirfenidona por vía oral parece ser modestamente saturable. Cuando se administran dosis de entre 267 mg y 1335 mg tres veces al día el *clearance* medio disminuye en casi el 25% por encima de una dosis única 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 es 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 observa un aumento medio del 60% en la exposición a Pirfenidona después de administrar una dosis única de 801 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) en comparación con la exposición en sujetos con función hepática normal.

Performa 801 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. Pirfenidona está contraindicada en la insuficiencia hepática grave y en la enfermedad hepática terminal.

Insuficiencia renal

No se observan 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 vida media de eliminación terminal es de sólo 1-2 horas en estos sujetos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada que estén recibiendo Pirfenidona.

Pirfenidona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (Cl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que requiere diálisis.

No se evidencian efectos clínicamente relevantes de la edad, el género o el tamaño corporal en la farmacocinética de Pirfenidona en sujetos sanos o con insuficiencia renal, y en un estudio en pacientes con FPI.

POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con **Performa 801** debe ser indicado 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: el tratamiento se inicia con dosis menores de Pirfenidona (3 cápsulas de **Performa** al día) y se debe aumentar gradualmente la dosis durante un período de 14 días hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 2403 mg/día (3 comprimidos recubiertos de **Performa 801** al día) de la siguiente manera:

- Días 1 a 7: una dosis de 267 mg de Pirfenidona (1 cápsula de **Performa**) administrada tres veces al día (801 mg/día).
- Días 8 a 14: una dosis de 534 mg de Pirfenidona (2 cápsulas de **Performa**) administrada tres veces al día (1602 mg/día).

- A partir del día 15: una dosis de 801 mg de Pirfenidona (1 comprimido recubierto de **Performa 801**) administrada tres veces al día (Pirfenidona 2403 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada de **Performa 801** para los pacientes con FPI es de un comprimido recubierto de **Performa 801** tres veces por día con alimentos (en total 3 comprimidos recubiertos por día de **Performa 801**, una dosis total de 2403 mg/día).

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2403 mg/día.

Los pacientes que interrumpen el tratamiento con un aumento gradual de la dosis durante las 2 primeras semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de **Performa 801** 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 de **Performa 801** durante 14 días consecutivos o más tiempo.

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

Los comprimidos recubiertos de **Performa 801** deben tragarse enteros, 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 Pirfenidona a 267 mg (1 cápsula de **Performa**) o 534 mg (2 cápsulas de **Performa**), 2 o 3 veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada (1 comprimido recubierto de **Performa 801**, 3 veces al día, un total de 2403 mg/día) según el paciente la vaya tolerando. Si los síntomas persisten, es posible que haya que indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante 1 a 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 “ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES”).

Se puede reducir la dosis de Pirfenidona a 801 mg al día (1 cápsula de **Performa** de 267 mg 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 siguiendo las indicaciones del profesional.

Función hepática

En el caso de que se produzca una marcada elevación de las enzimas alanino y/o aspartato aminotransferasas (ALT / AST) con un sé elevación de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de **Performa 801** o suspender el tratamiento siguiendo las indicaciones referidas en “ADVERTENCIA 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 “ADVERTENCIAS 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:

Recomendación para 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 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 aumenta 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 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 “POSOLÓGIA / 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 801** 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. 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 con la administración con la inhibición de CYP1A2 y debe evitarse durante el tratamiento con Pirfenidona.

Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2

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) multiplica por cuatro la exposición a Pirfenidona en pacientes no fumadores. **Performa 801** está contraindicada en pacientes que estén tomando también fluvoxamina (ver “CONTRAINDICACIONES”). Debe suspenderse el tratamiento con fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con **Performa 801** y durante todo el tiempo que dure éste, puesto que reduce el aclaramiento de Pirfenidona. Durante el tratamiento con **Performa 801** 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, ciprofloxacina, 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 801** con un inhibidor potente y selectivo de CYP1A2, la dosis de Pirfenidona debe reducirse a 801 mg al día (267 mg tres veces al día). Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados por si aparecieran reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con **Performa 801** y suspender éste si fuera necesario.

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 801** debe reducirse a 1602 mg al día (534 mg tres veces al día). **Performa 801** 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 801 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

Al evaluar 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 *clearance* del medicamento y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con **Performa 801** 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 y los posibles inductores potentes del CYP1A2 y que no fumen antes ni durante el tratamiento con **Performa 801**.

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 presentes en la literatura 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 presentes en la literatura se observaron aumentos del peso del hígado en ratones, ratas y perros, a menudo acompañados de hipertrofia centrilobulillar 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 presentes en la literatura han demostrado la ausencia de efectos adversos en la fertilidad de los machos y las hembras, así como en el desarrollo postnatal de las crías de las ratas, sin evidencias de teratogenicidad en ratos (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 estrógeno 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. Los estudios realizados en ratas lactantes presentes en la literatura 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 cobayos 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.

En ratas que recibieron dosis altas (≥ 1000 mg/kg al día), se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal.

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.

Fertilidad

No se han observado efectos perjudiciales para la fertilidad en los estudios preclínicos.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

Pirfenidona puede causar mareo y cansancio, por lo que puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia ($\geq 10\%$) en pacientes tratados con Pirfenidona a la dosis de 2403 mg/día frente a los que recibieron 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%). Se registraron reacciones adversas graves con frecuencias similares entre los pacientes tratados con 2403 mg/día de Pirfenidona y placebo.

Las reacciones adversas se ordenan por la clasificación de órganos y sistemas y con las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$).

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: infección de las vías respiratorias altas; infección de las vías urinarias.

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

Muy frecuentes: anorexia.

Frecuentes: pérdida de peso; pérdida de apetito.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: insomnio.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea.

Frecuentes: mareo, somnolencia, disgeusia, letargo.

Trastornos vasculares

Frecuentes: sofocos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: disnea, tos, tos productiva.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea.