

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **Performa** **Pirfenidona 267 mg** **Cápsulas**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



#### **FÓRMULA**

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

**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inmunosupresores, otros inmunosupresores. 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 anti fibróticas 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).

##### ***Farmacocinética***

##### ***Absorción***

La administración de Pirfenidona con alimentos reduce considerablemente la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) 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 ABC en condiciones posprandiales es aproximadamente igual al 80-85% del ABC en ayunas. Se demostró

bioequivalencia en ayunas, comparando Pirfenidona 801 mg en un Comprimido Recubierto con tres Cápsulas de 267 mg. En condiciones posprandiales, el Comprimido Recubierto de 801 mg de Pirfenidona cumplió los criterios de bioequivalencia basados en las mediciones del ABC en comparación con las Cápsulas, mientras que los intervalos de confianza del 90% para la  $C_{máx}$  (108,26% - 125,60%) excedieron ligeramente el límite superior estándar de bioequivalencia (IC 90%: 80,00% - 125,00%). El efecto de los alimentos en el ABC oral de Pirfenidona fue coherente entre las formulaciones de Comprimidos Recubiertos y Cápsulas. En comparación con el estado de ayuno, la administración con alimentos de cualquiera de las formulaciones redujo la  $C_{máx}$  de Pirfenidona, siendo esta reducción ligeramente inferior con los Comprimidos Recubiertos de Pirfenidona (en un 40%) que con las Cápsulas de Pirfenidona (en un 50%).

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 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. 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 *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 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 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 (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. 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. El ABC (0-inf) 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 normal; 100 (26,3) mg h/l y 168 (67,4) mg h/l comparado con 28,7 (4,99) mg h/l respectivamente.

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 (*clearance* de creatinina -Cl Cr- menor a 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.

#### **Datos preclínicos de 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 (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 ( $\geq 450$  mg/kg al día) se observó una prolongación del ciclo estrogénico y una elevada incidencia de ciclos irregulares. En ratas que recibieron dosis altas ( $\geq 1000$  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 cobayos se observó fototoxicidad e irritación tras la administración oral de Pirfenidona y con exposición a rayos UV-A / UV-B. 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 **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:** 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).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada de **Performa** para los pacientes con FPI es de tres Cápsulas de 267 mg tres veces por día con alimentos (en total 9 Cápsulas de **Performa** por día o un total de 2403 mg/día).

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

Los pacientes que interrumpan el tratamiento con **Performa** 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 a 2 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 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 **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 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 o sin elevación de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de **Performa** 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 mayores de 65 años.

##### ***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. Pirfenidona no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal, por lo que no debe utilizarse en pacientes con estos trastornos (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” y “CONTRAINDICACIONES”).

##### ***Pacientes con insuficiencia renal***

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. **Performa** debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (Cl Cr 30-50 ml/min). No se recomienda el tratamiento con Pirfenidona en pacientes con insuficiencia renal grave (Cl Cr menor a 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 Cr menor a 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que requiere diálisis.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### ***Función hepática***

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

Si el paciente presenta un aumento de las transaminasas entre más de 3 y menos de 5 veces el Límite Superior Normal (LSN) sin aumento de la bilirrubina y sin signos y síntomas de daño

hepático inducido por el fármaco después de iniciar el tratamiento con 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 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.

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

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

Si el paciente presenta aumentos de las transaminasas más de 5 veces por encima del LSN, se debe suspender el tratamiento con Pirfenidona de forma permanente 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 estos 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 (UV-A). 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 / anafilaxia**

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. También se han recibido notificaciones de reacciones anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que desarrollen signos o síntomas de angioedema tras la administración de Pirfenidona deben suspender inmediatamente el tratamiento. Los pacientes con angioedema se deben tratar de

acuerdo con las normas asistenciales. **Performa** no se debe utilizar en pacientes con antecedentes de angioedema debido a Pirfenidona (ver “CONTRAINDICACIONES”).

#### **Reacciones cutáneas graves**

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

#### **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, recomendar que aumente la ingesta calórica si considera que la pérdida de peso tiene relevancia clínica.

#### **Hiponatremia**

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

#### **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 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 *clearance* 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** 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** 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 I 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 *clearance* 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.

#### **Advertencia sobre excipientes**

##### ***Eritrosina***

Este medicamento contiene eritrosina como colorante.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### ***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 o más), 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 y utilizar maquinarias**

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

### **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia 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 (20,7% frente al 8,0%), cefalea (10,1% frente al 7,7%) y reacción por fotosensibilidad (9,3% frente al 1,1%). Se registraron reacciones adversas graves con frecuencias similares entre los pacientes tratados con 2403 mg/día de Pirfenidona y placebo.

Las reacciones adversas se ordenan por la clasificación de órganos y sistemas y dentro de cada categoría de frecuencia se presentan en orden decreciente de gravedad: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### **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.

#### **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, constipación.

**Frecuentes:** distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar de estómago, gastritis, flatulencia.

### **Trastornos hepatobiliares**

**Frecuentes:** elevación de ALT, elevación de AST, elevación de gamma glutamil transaminasa

**Poco frecuentes:** Elevación de la bilirrubina sérica total en combinación con elevaciones 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 pruriginosa.

**Frecuencia no conocida:** síndrome de Stevens-Johnson (1) ; necrólisis epidérmica tóxica (1).

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

**Muy frecuentes:** artralgia.

**Frecuentes:** mialgia.

### **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.

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

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

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.

## **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 63, 180, 252, 270, 500 y 1000 Cápsulas, color violeta y blanco siendo éstas dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario Exclusivo.

**Conservar el producto a temperatura ambiente 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.**

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

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454 / [soibago@bago.com.ar](mailto:soibago@bago.com.ar).

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

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde al 0800-333-1234.



*Ética al servicio de la salud*

**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



ECHEVERRIA Paula Fernanda  
CUIL 27177154259

HRYCIUK NADINA M.  
CUIL 27205366208



*Ética al servicio de la salud*

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **Performa 801** **Pirfenidona 801 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



#### **FÓRMULA**

Cada Comprimido Recubierto contiene: Pirfenidona 801 mg. Excipientes: Povidona, Carboximetilcelulosa Reticulada, Anhídrido 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**

Immunosupresores, otros inmunosupresores. Código ATC: L04AX05

#### **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 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).

##### **Farmacocinética**

##### **Absorción**

La administración de Pirfenidona con alimentos reduce considerablemente la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) 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 ABC en condiciones posprandiales es aproximadamente igual al 80-85% del ABC en ayunas. Se demostró bioequivalencia en ayunas, comparando Pirfenidona 801 mg en un Comprimido Recubierto con tres Cápsulas de 267 mg. En condiciones posprandiales, el Comprimido Recubierto de 801 mg de Pirfenidona cumplió los criterios de bioequivalencia basados en las mediciones del ABC en comparación con las Cápsulas, mientras que los intervalos de confianza del 90% para la  $C_{m\acute{a}x}$  (108,26% - 125,60%) excedieron ligeramente el límite superior estándar de bioequivalencia (IC 90%: 80,00% - 125,00%). El efecto de los alimentos en el ABC oral de Pirfenidona fue coherente entre las formulaciones de Comprimidos Recubiertos y Cápsulas. En comparación con el estado de ayuno, la administración con alimentos de cualquiera de las formulaciones redujo la  $C_{m\acute{a}x}$  de Pirfenidona, siendo esta reducción ligeramente inferior con los Comprimidos Recubiertos de Pirfenidona (en un 40%) que con las Cápsulas de Pirfenidona (en un 50%).

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 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. 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 *clearance* de Pirfenidona por vía oral parece ser modestamente saturable. Cuando se administran dosis de entre 267 mg y 1.335 mg tres veces al día el *clearance* medio disminuye 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 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 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 (3 Cápsulas de 267 mg) en pacientes con insuficiencia hepática moderada. **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. El ABC (0-inf) 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 normal; 100 (26,3) mg h/l y 168 (67,4) mg h/l comparado con 28,7 (4,99) mg h/l respectivamente.

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 (Cl Cr menor a 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.

#### **Datos preclínicos de 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 ( $\geq 450$  mg/kg al día) se observó una prolongación del ciclo estrogénico y una elevada incidencia de ciclos irregulares. En ratas que recibieron dosis altas ( $\geq 1000$  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 cobayos se observó fototoxicidad e irritación tras la administración oral de Pirfenidona y con exposición a rayos UV-A / UV-B. 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 **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 (Pirfenidona 801 mg/día).
- Días 8 a 14: una dosis de 534 mg de Pirfenidona (2 Cápsulas de **Performa**), tres veces al día (Pirfenidona 1602 mg/día).
- A partir del día 15: una dosis de 801 mg de Pirfenidona (1 Comprimido Recubierto de **Performa 801**), 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** o un total de 2403 mg/día).

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

Los pacientes que interrumpan el tratamiento con **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.

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 ó 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 a de leve a moderada 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 o sin 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. Pirfenidona no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal, por lo que no debe utilizarse en pacientes con estos trastornos (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” y “CONTRAINDICACIONES”).

##### ***Pacientes con insuficiencia renal***

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. **Performa 801** debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (Cl Cr 30-50 ml/min). No se recomienda el tratamiento con Pirfenidona en pacientes con insuficiencia renal grave (Cl Cr menor a 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 menor a 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que requiere diálisis.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **Función hepática**

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

Si el paciente presenta un aumento de las transaminasas entre más de 3 y menos de 5 veces el Límite Superior Normal (LSN) sin aumento de la bilirrubina y sin signos y síntomas de daño hepático inducido por el fármaco después de iniciar el tratamiento con 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 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.

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

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

Si el paciente presenta aumentos de las transaminasas más de 5 veces por encima del LSN, se debe suspender el tratamiento con Pirfenidona de forma permanente 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 estos 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 (UV-A). 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 “POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

#### **Angioedema / anafilaxia**

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. También se han recibido notificaciones de reacciones anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que desarrollen signos o síntomas de angioedema tras la administración de Pirfenidona deben suspender inmediatamente el tratamiento. Los pacientes con angioedema se deben tratar de acuerdo con las normas asistenciales. **Performa 801** no se debe utilizar en pacientes con antecedentes de angioedema debido a Pirfenidona (ver “CONTRAINDICACIONES”).

#### **Reacciones cutáneas graves**

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

#### **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, recomendar que aumente la ingesta calórica si considera que la pérdida de peso tiene relevancia clínica.

#### **Hiponatremia**

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

#### **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 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 801** está contraindicado 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 *clearance* 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, 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***

Un estudio de interacción en fase I 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 *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 inhibidores 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.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### ***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 o más), 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 y utilizar maquinarias**

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

### **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia 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 (20,7% frente al 8,0%), cefalea (10,1% frente al 7,7%) y reacción por fotosensibilidad (9,3% frente al 1,1%). Se registraron reacciones adversas graves con frecuencias similares entre los pacientes tratados con 2403 mg/día de Pirfenidona y placebo.

Las reacciones adversas se ordenan por la clasificación de órganos y sistemas y dentro de cada categoría de frecuencia se presentan en orden decreciente de gravedad: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### **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.

#### **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, constipación.

**Frecuentes:** distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar de estómago, gastritis, flatulencia.

**Trastornos hepatobiliares**

**Frecuentes:** elevación de ALT, elevación de AST, elevación de gamma glutamil transaminasa

**Poco frecuentes:** elevación de la bilirrubina sérica total en combinación con elevaciones 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 pruriginosa.

**Frecuencia no conocida:** síndrome de Stevens-Johnson (1) ; necrólisis epidérmica tóxica (1).

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

**Muy frecuentes:** artralgia.

**Frecuentes:** mialgia.

**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.

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

**SOBREDOSIFICACIÓN**

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.

**PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 90, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos, oblongos, grabados con la sigla 801, color blanco, siendo éstas dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario Exclusivo.

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

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **PERFORMA 801** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454 / [soibago@bago.com.ar](mailto:soibago@bago.com.ar).

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

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde al 0800-333-1234.



*Ética al servicio de la salud*

**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



ECHEVERRIA Paula Fernanda  
CUIL 27177154259

HRYCIUK NADINA M.  
CUIL 27205366208