

Pifenir[®]

Pirfenidona

INDICACIONES

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

POSOLOGÍA ADULTOS

La dosis diaria recomendada de Pirfenidona para los pacientes con FPI es de 801 mg tres veces por día con alimentos, o un total de 2.403 mg/día. Una vez iniciado el tratamiento, se debe aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 2.403 mg/día durante un período de 14 días de la siguiente manera:

- Días 1 a 7: un comprimido, cuatro veces al día (800 mg/día).
- Días 8 a 14: dos comprimidos, cuatro veces al día (1.600 mg/día).
- A partir del día 15: cuatro comprimidos, tres veces al día (2.400 mg/día).

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2.400 mg/día. Los pacientes que interrumpan el tratamiento con Pirfenidona durante 14 días consecutivos o más tiempo deben reiniciarlo 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.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.
- Antecedentes de angioedema con Pirfenidona. Uso concomitante de fluvoxamina. Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal. Insuficiencia renal grave (CLCr < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis.

INTERACCIONES

- 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 CYP1A, Pirfenidona está contraindicado en pacientes que estén tomando también fluvoxamina. Debe suspenderse el tratamiento con fluvoxamina antes de iniciar la terapia con Pirfenidona y durante todo el tiempo que dure ésta, puesto que reduce el clearance de Pirfenidona. Durante la administración de Pirfenidona deben evitarse también otros tratamientos inhibidores tanto de CYP1A2 como de una o más de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de Pirfenidona (como CYP2C9, 2C19 y 2D6). Si no se puede evitar el uso concomitante de Pirfenidona con un inhibidor potente y selectivo de CYP1A2, la dosis de Pirfenidona debe reducirse a 800 mg por día. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados. La administración conjunta con ciprofloxacina (un inhibidor moderado y selectivo de CYP1A2) aumentó la exposición a pirfenidona en un 81%. Si no se puede evitar utilizar ciprofloxacina con una dosis de 250 a 750 mg dos veces por día, la dosis de Pirfenidona debe reducirse a 1.600 mg por día. Otros inhibidores moderados de CYP1A2 (por ejemplo, amiodarona o propafenona) deben utilizarse con cuidado.
- Consumo de cigarrillos e inductores de CYP1A2, 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. Se debe recomendar a los pacientes que no fumen antes ni durante el tratamiento. La coadministración de inductores moderados de CYP1A2 (como omeprazol) teóricamente puede 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 fármacos deben evitarse en la medida de lo posible.

MECANISMO DE ACCIÓN

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

AJUSTE DE DOSIS

- Reacciones adversas gastrointestinales: Si el paciente experimenta intolerancia al tratamiento debido a reacciones adversas gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de Pirfenidona a 1-3 comprimidos, dos a tres veces por día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según la tolerancia del paciente. Si los síntomas persisten, es posible que haya que indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante una a dos semanas hasta la remisión de los síntomas.
- Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad: Si el paciente experimenta una reacción o erupción cutánea leve o moderada por fotosensibilidad, se le debe recordar que utilice diariamente crema de protección solar y evitar la exposición al sol. Se puede reducir la dosis de Pirfenidona a 3 comprimidos día (1 comprimido tres veces al día). Si persiste la erupción cutánea al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con Pirfenidona durante 15 días y volver a aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de la misma forma que se hizo en el período inicial de incremento de la dosis. Si la reacción es grave, debe suspender la medicación y una vez remitida, reiniciar con aumento gradual de la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.
- Función hepática: En el caso de que se produzca una marcada elevación de las enzimas alanino y/o aspartato aminotransferasas (ALT/AST) con o sin elevación de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de Pirfenidona o suspender el tratamiento.
- Pacientes pediátricos: No debe usarse en la población pediátrica para la indicación de FPI.
- Pacientes de edad avanzada: No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores.

REACCIONES ADVERSAS

- | | |
|-----------------------------|----------------------------|
| • Náuseas (32,4%). | • dispepsia (16,1%). |
| • erupción cutánea (26,2%). | • anorexia (11,4%). |
| • diarrea (18,8%). | • cefalea (10,1%). |
| • cansancio (18,5%). | • fotosensibilidad (9,3%). |

PRESENTACIÓN

PIRFENIDONA 200 mg, Comprimidos Recubiertos: Envases conteniendo: 200 y 360, comprimidos recubiertos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760-
 - PIPF-004 CAPACITY (Clinical Studies Assessing Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Research of Efficacy and Safety Outcomes): Phase 3, randomized, double blind, placebo-controlled.
 - PIPF-006 CAPACITY (Clinical Studies Assessing Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Research of Efficacy and Safety Outcomes): Phase 3, randomized, double blind, placebo-controlled.
2. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370: 2083-92
 - PIPF-016 ASCEND (Assessment of Pirfenidone to Confirm Efficacy and Safety in Idiopathic Pulmonary Fibrosis): Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. The study objectives are to confirm the treatment effect of pirfenidone compared with placebo on change in percent predicted forced vital capacity (%FVC) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), and to confirm the safety of treatment with pirfenidone compared with placebo in patients with IPF.
3. SP3 (Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010; 35: 821-9).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- **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. 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 Pirfenidona, 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 el paciente la tolera. Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas ≤ 5 veces el LSN, acompañadas de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento con Pirfenidona y no volver a reanudarlo en ese paciente. Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas > 5 veces por encima del LSN, se debe suspender el tratamiento con Pirfenidona y no volver a reanudarlo en ese paciente.
- **Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad:** Durante el tratamiento con Pirfenidona, se debe evitar o reducir al mínimo la exposición directa al sol (y a lámparas de rayos UVA). Se debe indicar a los pacientes que usen diariamente cremas de protección solar y ropa que les proteja de la exposición al sol, y que eviten otros medicamentos que se sabe que causan fotosensibilidad. El paciente debe informar al médico si presenta síntomas de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad. Las reacciones graves de fotosensibilidad son poco frecuentes. En los casos leves o graves de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad, es posible que se deba ajustar la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento.
- **Angioedema:** Se han recibido notificaciones de angioedema (algunas graves), como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que pueden estar asociadas con dificultad para respirar o respiración sibilante, relacionadas con el uso de Pirfenidona. Por lo tanto, los pacientes que desarrollen signos o síntomas de angioedema después de la administración de Pirfenidona, deben suspender inmediatamente el tratamiento.
- **Mareos:** Se han 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 duración media 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 cree que el descenso ponderal tiene relevancia clínica.
- **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** Pirfenidona puede causar mareos y cansancio, lo que puede tener una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, por lo tanto, los pacientes deben tener precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas si experimentan estos síntomas.
- **Fertilidad, embarazo y lactancia:** No hay datos relativos al uso de Pirfenidona en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Pirfenidona durante el embarazo. Se desconoce si pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se tiene que tomar la decisión de interrumpir la lactancia o la administración de Pirfenidona, luego de sopesar el beneficio de la lactancia para el niño frente al beneficio del tratamiento con Pirfenidona para la madre. No se han observado efectos perjudiciales para la fertilidad en los estudios preclínicos.