



OXITINOL®

Pirfenidona 267 mg

VIA ORAL

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Información para el paciente

250 mm

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

¿Qué es y para que se utiliza Oxitinol® (Pirfenidona)?

Oxitinol® (Pirfenidona) es un medicamento que contiene Pirfenidona, utilizado para el tratamiento de pacientes adultos con una enfermedad pulmonar llamada fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada.

¿Qué necesito saber antes de empezar a tomar Oxitinol® (Pirfenidona)?

No tome Oxitinol® (Pirfenidona) si:

- Es alérgico a Pirfenidona o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Ha tenido previamente angioedema con Pirfenidona, incluyendo síntomas como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que puede estar asociado con dificultad para respirar o sibilancias.
- Está tomando un medicamento llamado Fluvoxamina (utilizado para tratar la depresión y el trastorno obsesivo compulsivo).
- Tiene problemas hepáticos.
- Tiene problemas renales.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de tomar Oxitinol® (Pirfenidona):

Sensibilidad a la luz:

- Ya que puede presentar una mayor sensibilidad a la luz solar (reacción de fotosensibilidad) cuando tome Oxitinol® (Pirfenidona).
- Antibióticos del grupo de las tetraciclinas (p. ej. Doxiciclina), pueden aumentar su sensibilidad a la luz solar.

Problemas de salud preexistentes:

- Informe si tiene problemas hepáticos.
- Informe si tiene problemas renales.
- Informe si es fumador. El tabaco puede reducir el efecto de Oxitinol® (Pirfenidona).

Efectos secundarios:

- Oxitinol® (Pirfenidona) puede causar mareos, cansancio y pérdida de peso.
- Se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), en asociación con el tratamiento de Pirfenidona. Deje de tomar Oxitinol® (Pirfenidona) y busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves descritas en la sección de efectos adversos.

Embarazo y lactancia:

- Está embarazada o planea estarlo. Se desconoce si Pirfenidona puede causar daño fetal.
- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si Pirfenidona pasa a la leche materna. Ud. y su médico deberán decidir entre tomar el medicamento o amamantar.

Ud. deberá tener en cuenta que tendrá que hacerse un análisis de sangre antes de empezar a tomar Pirfenidona, una vez por mes

durante los primeros 6 meses de tratamiento, y luego cada 3 meses mientras esté tomando este medicamento, para comprobar el correcto funcionamiento de su hígado.

¿Puedo tomar Oxitinol® (Pirfenidona) con otros medicamentos?

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que esté tomando, incluyendo medicamentos sin receta, bajo receta, vitaminas, y suplementos a base de hierbas.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar los efectos secundarios de la Pirfenidona:

- Enoxacina (antibiótico)
- Ciprofloxacina (antibiótico)
- Amiodarona (utilizada para el tratamiento de algunos tipos de cardiopatías)
- Propafenona (utilizada para el tratamiento de algunos tipos de cardiopatías)
- Fluvoxamina (utilizada para el tratamiento de la depresión y del trastorno obsesivo compulsivo (TOC))

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de la Pirfenidona:

- Omeprazol (utilizado en el tratamiento de trastornos como indigestión, enfermedad por reflujo esofágico)
- Rifampicina (un tipo de antibiótico)

Toma de Pirfenidona con alimentos y bebidas

No beba jugo de pomelo mientras esté tomando Pirfenidona, ya que puede hacer que el medicamento no funcione correctamente.

¿Cómo debo tomar Oxitinol® (Pirfenidona)?

- Tome Oxitinol® (Pirfenidona) exactamente como su médico le ha indicado.
- Su médico podrá modificar la dosis de Oxitinol® (Pirfenidona) si fuera necesario.
- Tome Oxitinol® (Pirfenidona) junto con alimentos. Esto puede ayudarlo a reducir las náuseas y los mareos.
- Tome 1 cápsula de Oxitinol® (Pirfenidona) 3 veces al día desde el Día 1 al 7.
- Tome 2 cápsulas de Oxitinol® (Pirfenidona) 3 veces al día desde el Día 8 al 14.
- Tome 3 cápsulas de Oxitinol® (Pirfenidona) 3 veces al día a partir del Día 15 en adelante.
- El médico le ordenará ciertos estudios de laboratorio antes de iniciar el tratamiento con Oxitinol® (Pirfenidona).

| Oxitinol® (Pirfenidona) (esquema de dosis) | | | | |
|---|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| Semana | Mañana (con el desayuno) | Tarde (con el almuerzo) | Noche (con la cena) | Total de cápsulas diarias |
| Días 1-7 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| Días 8-14 | 2 | 2 | 2 | 6 |
| Día 15 en adelante | 3 | 3 | 3 | 9 |

¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?

- Si Ud. olvida tomar una dosis de Oxitinol® (Pirfenidona), tome la siguiente tan pronto como lo recuerde.
- No tome 2 dosis al mismo tiempo para compensar la dosis omitida.
- No tome más de 3 dosis por día.
- Si Ud. se excede de la dosis sugerida del medicamento, llame a su médico o diríjase de inmediato al hospital o centro de emergencias más cercano.

Reducción de la dosis por efectos secundarios

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

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si toma más de la dosis recetada de Oxitinol® (Pirfenidona), consulte a su médico o al centro de intoxicaciones:

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

- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.
- Optativamente otros centros de intoxicaciones.

¿Qué debo evitar mientras estoy tomando Oxitinol® (Pirfenidona)?

- Evite la exposición a la luz solar. Pirfenidona puede hacer que su piel se vuelva sensible al sol y a la luz de lámparas solares y camas de bronceado. Puede sufrir una grave quemadura. Use protector solar (SPF50), sombrero y ropa protectora que cubra su piel de la exposición al sol. Si Ud. sufre una quemadura solar, llame a su médico.
- Evite fumar durante el tratamiento. Fumar cigarrillos puede reducir la eficacia de este medicamento.
- No conduzca ni maneje máquinas si se siente mareado o cansado después de tomar Oxitinol® (Pirfenidona)

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Oxitinol® (Pirfenidona)?

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

Deje de tomar Pirfenidona e informe a su médico inmediatamente:

- Si tiene hinchazón de la cara, los labios o la lengua, picazón, ronchas, dificultad para respirar o sibilancias, o sensación de desmayo, los cuales son signos de angioedema, una reacción alérgica grave o anafilaxia.
- Si observa que tiene los ojos o la piel de color amarillo u orina oscura, posiblemente acompañado por picazón de la piel, dolor en el lado superior derecho del área del estómago (abdomen), pérdida del apetito, sangrado o aparición de moretones más fácilmente de lo normal, o se siente cansado. Estos podrían ser signos de función hepática anormal y pueden indicar daño hepático. Se trata de efectos adversos poco frecuentes.
- Parches rojizos sin relieve, o manchas circulares en el tronco, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas erupciones cutáneas graves pueden ir precedidas de fiebre y síntomas similares a los de la gripe (síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica).
- Erupción generalizada, temperatura corporal elevada y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (síndrome DRESS o síndrome de hipersensibilidad medicamentosa).

Oxitinol® (Pirfenidona) puede causar efectos adversos, tales como:

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

- Infecciones de la garganta o de las vías respiratorias que llegan a los pulmones y/o sinusitis
- Sensación de malestar (náuseas)
- Problemas de estómago, como reflujo ácido, vómitos y estreñimiento
- Cansancio
- Diarrea
- Indigestión o pesadez de estómago
- Pérdida de peso
- Pérdida del apetito
- Dolor de cabeza
- Dificultad para dormir
- Mareos
- Dificultad para respirar
- Tos
- Dolor de las articulaciones

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

- Infecciones de la vejiga
- Somnolencia
- Alteración del gusto
- Sofocos
- Problemas de estómago, como sensación de pesadez, dolor y molestias abdominales, ardor de estómago y flatulencia
- Los análisis de sangre pueden indicar elevación de las enzimas hepáticas
- Reacciones cutáneas tras la exposición al sol o el uso de lámparas de rayos UVA
- Problemas cutáneos como picor, irritación o enrojecimiento, sequedad, erupción
- Dolor muscular
- Debilidad o falta de energía

- Dolor torácico
- Quemaduras solares

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

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

Comunicación de Efectos Adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de la empresa enviando un mail al siguiente correo electrónico: infomed.argentina@knighttx.com o llamando al teléfono de FV +54 11 4719-1100 Opción 2.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT (011) 4340-0800 interno 5166.

Conservación

Debe mantenerse a temperatura ambiente entre 15° y 30°C, en ausencia de luz, en su envase original.

Presentación

Envase conteniendo 63 cápsulas para inicio de tratamiento. Envase conteniendo 63 cápsulas para mantenimiento de tratamiento. Envase conteniendo 252 cápsulas y envase conteniendo 270 cápsulas, para mantenimiento de tratamiento.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas.”



Knight® es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Cert. N° 58.069.
Laboratorio LKM S.A.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.
Elaborado alternativamente en: Av. Brig. Juan Manuel de Rosas 2969, José León Suárez,
San Martín, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Santa Rosa 3676, San Fernando,
Pcia. de Buenos Aires, Argentina. 125381-00



Oxitinol®

Pirfenidona 267 mg

VIA ORAL

Cápsulas duras

Venta Bajo Reteta Archivada

Industria Argentina

Prospecto

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene:

| | |
|--------------------------------------|----------|
| Pirfenidona..... | 267,0 mg |
| Croscarmelosa sódica..... | 10,0 mg |
| Celulosa Microcristalina PH 102..... | 36,0 mg |
| Povidona K30..... | 9,0 mg |
| Estearato de magnesio..... | 3,0 mg |

ACCIÓN TERAPEUTICA

Inmunosupresor.

Código ATC: L04AX05

INDICACIONES

Oxitinol® (Pirfenidona) está indicado en adultos para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) leve a moderada.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica

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

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La administración de las cápsulas de Pirfenidona con alimentos disminuye considerablemente la C_{max} (en un 50%) y tiene un efecto menor en el AUC en comparación a cuando se administra en ayunas. Luego de la administración oral de una dosis única de 801 mg a voluntarios adultos sanos de más edad (50 - 66 años) en condiciones posprandiales, la velocidad de absorción de Pirfenidona disminuyó, mientras que el AUC en condiciones posprandiales fue aproximadamente igual al 80 - 85% del AUC en ayunas. Se ha demostrado la bioequivalencia en estado de ayunas, comparando el comprimido de 801 mg con tres cápsulas de 267 mg. En condiciones posprandiales, el comprimido de 801 mg cumplió los criterios de bioequivalencia basados en las mediciones del AUC en comparación con las cápsulas, mientras que los intervalos de confianza del 90% para la C_{max} (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 AUC oral de Pirfenidona fue coherente entre las formulaciones de comprimidos y cápsulas. Por otra parte, en comparación con el estado de ayuno, la administración con alimentos de cualquiera de las formulaciones redujo la C_{max} de Pirfenidona, siendo esta reducción ligeramente inferior con el comprimido de Pirfenidona (en un 40%) que con las cápsulas de Pirfenidona (en un 50%). La incidencia de efectos adversos (náuseas y mareos) fue menor en los sujetos en condiciones posprandiales que en el grupo en ayunas. Por consiguiente, se recomienda la administración de Oxitinol® (Pirfenidona) con alimentos para reducir la incidencia de náuseas y mareos. La biodisponibilidad absoluta de Pirfenidona no se ha determinado en el ser humano.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

El Clearance de Pirfenidona por vía oral parece ser modestamente saturable. En un estudio de dosis múltiples y determinación de dosis realizado en adultos sanos de más edad, se administraron dosis de entre 267 mg y 1.335 mg tres veces al día y el Clearance medio disminuyó en casi el 25% por encima de una dosis de 801 mg tres veces al día. Tras la administración de una dosis única de Pirfenidona en adultos sanos de más edad, la semivida de eliminación aparente terminal fue de aproximadamente 2,4 horas. Aproximadamente el 80% de la dosis de Pirfenidona administrada por vía oral se elimina en la orina en las 24 horas siguientes a su administración. La mayor parte de Pirfenidona se excreta en forma del metabolito 5-carboxi-pirfenidona (más del 95% del cual se recupera), excretándose intacta en la orina menos del 1% de Pirfenidona.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Se comparó la farmacocinética de Pirfenidona y del metabolito 5-carboxi-Pirfenidona en sujetos con insuficiencia hepática moderada

(clase B de Child-Pugh) y en sujetos con función hepática normal. Los resultados indicaron un aumento medio del 60% en la exposición a Pirfenidona después de administrar una dosis única de 801 mg de Pirfenidona (3 cápsulas duras de 267 mg) en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Pirfenidona 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 de CYP1A2. Pirfenidona está contraindicada en la insuficiencia hepática grave y en la enfermedad hepática terminal.

Insuficiencia renal

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de Pirfenidona en sujetos con insuficiencia renal leve a grave, con respecto a los sujetos con función renal normal. El compuesto original se metaboliza predominantemente a 5-carboxi-Pirfenidona, y la farmacocinética de este metabolito está alterada en sujetos con insuficiencia renal moderada a grave.

No obstante, la cantidad esperada de acumulación del metabolito en estado de equilibrio no es importante desde el punto de vista farmacodinámico, debido a que la semivida de eliminación terminal es de sólo 1-2 horas en estos sujetos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada que estén recibiendo Pirfenidona. Pirfenidona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que requiere diálisis.

Los análisis farmacocinéticos de poblaciones realizados en 4 estudios en sujetos sanos o sujetos con insuficiencia renal, y en un estudio en pacientes con FPI, no han indicado efectos clínicamente relevantes de la edad, el género o el tamaño corporal en la farmacocinética de Pirfenidona.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Deben realizarse pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con Pirfenidona.

Dosis recomendada: la dosis diaria recomendada de Oxitinol® (Pirfenidona) es de tres cápsulas de 267 mg tres veces al día con alimentos, para un total de 2.403 mg/día. Las dosis deben tomarse a la misma hora todos los días.

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

- Días 1 a 7: una cápsula, tres veces al día (801 mg/día) con alimentos.
- Días 8 a 14: dos cápsulas, tres veces al día (1.602 mg/día) con alimentos.
- A partir del día 15: tres cápsulas, tres veces al día (2.403 mg/día) con alimentos.

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2.403 mg/día.

Modificación de dosis debido a efectos adversos

Los pacientes que interrumpen el tratamiento con Oxitinol® (Pirfenidona) durante 14 días consecutivos o más, 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 previa a la interrupción sin necesidad de un aumento gradual. Si el paciente experimenta reacciones adversas significantes, se deberá considerar una reducción de dosis temporal o interrupción del tratamiento hasta tanto se resuelvan los síntomas.

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 1-2 cápsulas duras (267 mg - 534 mg) 2 ó 3 veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según el paciente la vaya tolerando. Si los síntomas persisten, es posible que haya que indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante 1 ó 2 semanas hasta la remisión de los síntomas.

Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad: Si el paciente experimenta una reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad, se le debe recordar la recomendación de utilizar diariamente crema de protección solar y evitar la exposición al sol. Se puede reducir la dosis de Pirfenidona a 3 cápsulas duras diarias (1 cápsula dura 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 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 con Pirfenidona y aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada siguiendo las indicaciones del médico.

Función hepática: En el caso de que se produzca 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 siguiendo las indicaciones dadas en "advertencias".

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. El tratamiento con Oxitinol® (Pirfenidona) no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. La Pirfenidona debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min). No se recomienda el tratamiento con Pirfenidona en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Pirfenidona debe tragarse entero con agua y con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los 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.

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. 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.

Recomendaciones en pacientes con elevación de ALT/AST

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas entre >3 y < 5 veces el 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 debe suspender cualquier medicamento que pueda interferir con el del estudio, 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.

Daño hepático inducido por el fármaco

Con poca frecuencia, los aumentos de la AST y la ALT han sido asociados con aumentos concomitantes de bilirrubina. En el período postcomercialización fueron notificados 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 > 3 y < 5 veces el LSN, acompañadas de hiperbilirrubinemia, o signos clínicos y síntomas indicativos de daño hepático, se debe suspender el tratamiento con Oxitinol® (Pirfenidona) de forma permanente y no volver a reanudarlo en ese paciente.

Si el paciente presenta aumentos de las transaminasas > 5 veces por encima del LSN, se debe suspender el tratamiento con Oxitinol® (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 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 UVA). Se debe indicar a los pacientes que usen diariamente cremas de protección solar y ropa que les proteja de la exposición al sol, y que eviten otros medicamentos que se sabe que causan fotosensibilidad. El paciente debe informar al médico si presenta síntomas de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad. Las reacciones graves de fotosensibilidad son poco frecuentes. En los casos leves o graves de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad, es posible que haya que ajustar la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento.

Reacciones cutáneas graves

Se ha notificado post comercialización al síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, en asociación con el tratamiento de Pirfenidona. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones se debe retirar inmediatamente el medicamento. En caso de que el paciente haya desarrollado SSJ, NET o DRESS con el uso del fármaco, no debe reinstalarse el tratamiento y ser discontinuado en forma permanente.

Angioedema/Anafilaxia

Se han recibido notificaciones de angioedema (algunas graves), como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que pueden estar asociadas con dificultad para respirar o respiración sibilante, relacionadas con el uso de 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. Pirfenidona no se debe utilizar en pacientes con antecedentes de angioedema debido a que esta misma constituye una contraindicación.

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 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.

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.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

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.

Fluoxamina e inhibidores del CYP1A2

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

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

Extrapolaciones *in vitro* e *in vivo* indican que los inhibidores potentes y selectivos de CYP1A2 (p. ej., Enoxacina) tienen potencial para aumentar la exposición a Pirfenidona en aproximadamente 2 a 4 veces.

Si no se puede evitar el uso concomitante de Pirfenidona con un inhibidor potente y selectivo de CYP1A2, la dosis de Pirfenidona debe reducirse a 801 mg al día (una cápsula dura, tres veces al día). Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados por si aparecieran reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con Pirfenidona. Suspenda el tratamiento con Pirfenidona si fuera necesario.

La administración conjunta de Pirfenidona y Ciprofloxacina de 750 mg (un inhibidor moderado del CYP1A2) aumentó la exposición a Pirfenidona en un 81%. Si no se puede evitar utilizar Ciprofloxacina de 750 mg dos veces al día, la dosis de Pirfenidona debe reducirse a 1602 mg al día (dos cápsulas duras, tres veces al día).

Pirfenidona 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. Pirfenidona debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con otros inhibidores moderados de CYP1A2 (p.ej. Amiodarona o Propafenona).

Se recomienda especial precaución cuando se administren inhibidores de CYP1A2 conjuntamente con inhibidores potentes de una o más de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de Pirfenidona, como CYP2C9 (p. ej., Amiodarona, Fluconazol), 2C19 (p. ej., Cloranfenicol) y 2D6 (p. ej., Fluoxetina, Paroxetina).

Tabaco e inductores de CYP1A2

Un estudio de interacción en fase 1 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, en consecuencia, aumentar el Clearance del medicamento y reducir la exposición al mismo.

Durante el tratamiento con Pirfenidona se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP1A2, como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el tabaco y la posible inducción de CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores potentes del CYP1A2 y que no fumen antes ni durante el tratamiento con Pirfenidona.

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

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

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 (≥ 1.000 mg/kg al día), se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de 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. 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 sopesar 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.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:

Carcinogénesis: Se desconoce la trascendencia con respecto al riesgo potencial en los seres humanos.

Mutagénesis: La Pirfenidona no fue mutagénica ni clastogénica en los siguientes ensayos: pruebas de mutagenicidad en bacterias, prueba de aberración cromosómica en células de pulmón de hámster chino, y prueba de micronúcleos en ratones.

Deterioro de la fertilidad: La Pirfenidona no tuvo efectos en la fertilidad ni en el desempeño reproductivo de las ratas con dosis de hasta 1.000 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre una base de mg/mm²).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Pirfenidona puede causar mareos y cansancio, por lo que puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas, por lo tanto, los pacientes deben tener precaución al realizar estas actividades si experimentan dichos síntomas.

REACCIONES ADVERSAS

En la Tabla 1 se recogen las reacciones adversas notificadas con una frecuencia igual o superior al 2% en 623 pacientes que recibieron Pirfenidona a la dosis recomendada de 2.403 mg/día en dos estudios fundamentales en fase 3.

Las reacciones adversas se ordenan por la clasificación de órganos y sistemas y, dentro de cada categoría de frecuencia [Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)], se presentan en orden decreciente de gravedad.

La seguridad de Pirfenidona se ha evaluado en estudios clínicos realizados en 1.650 voluntarios y pacientes. Se ha realizado seguimiento a más de 170 pacientes en estudios abiertos durante un periodo superior a cinco años, llegando, en algunos casos, a diez años.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia ($\geq 10\%$) durante la experiencia del estudio clínico que comparó Pirfenidona a la dosis de 2.403 mg/día con placebo fueron, respectivamente, las siguientes: náuseas (32,4% frente al 12,2%), erupción cutánea (26,2% frente al 7,7%), diarrea (18,8% frente al 14,4%), cansancio (18,5% frente al 10,4%), dispepsia (16,1% frente al 5,0%), anorexia (11,4% frente al 3,5%), cefalea (10,1% frente al 7,7%) y reacción por fotosensibilidad (9,3% frente al 1,1%).

| Tabla 1 Reacciones adversas ordenadas por frecuencia y clasificación de órganos del sistema MedDRA | |
|--|---|
| Infecciones e infestaciones | |
| Muy frecuentes | Infección de las vías respiratorias altas |
| Frecuentes | Infección de las vías urinarias |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Poco frecuentes | Angioedema ¹ |
| Frecuencia no conocida | Anafilaxia ¹ |
| Trastornos de la sangre y sistema linfático | |
| Raro | Agranulocitosis ¹ |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| Muy frecuentes | Pérdida de peso, pérdida de apetito |
| Poco frecuentes | Hiponatremia ¹ |
| Trastornos psiquiátricos | |
| Muy Frecuentes | Insomnio |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Muy frecuentes | Mareo, dolor de cabeza |
| Frecuentes | Somnolencia, disgeusia, letargo |
| Trastornos vasculares | |
| Frecuentes | Sofocos |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Muy Frecuentes | Disnea, tos |
| Frecuentes | Tos productiva |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Muy frecuentes | Dispepsia, náuseas, diarrea, enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, estreñimiento |
| Frecuentes | Distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar de estómago, gastritis, flatulencia |
| Trastornos hepato biliares | |
| Frecuentes | Elevación de ALT, elevación de AST, elevación de gamma glutamil transferasa |
| 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 prurítica |
| Frecuencia desconocida | Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ¹ , necrólisis epidérmica tóxica (NET) ¹ ; reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) ¹ |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Muy frecuentes | Artralgia |
| Frecuentes | Mialgia |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Muy frecuentes | Cansancio |
| Frecuentes | Astenia, dolor torácico no cardíaco |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | |
| Frecuentes | Quemaduras solares |

1. Identificado a través de farmacovigilancia postcomercialización.

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Disminución del apetito

Durante ensayos clínicos fundamentales, los casos de disminución del apetito fueron fácilmente manejables y generalmente no se asociaron con secuelas significativas. Con poca frecuencia, los casos de disminución del apetito fueron asociados a pérdida de peso significativa y requirieron intervención médica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación riesgo/ beneficio del medicamento. Se invita

a los profesionales sanitarios comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de la empresa:

- Enviando un mail al siguiente correo electrónico: infomed.argentina@knighttx.com
- Llamando al teléfono de FV +54 11 4719-1100 - Opción 2

Ante cualquier inconveniente con el producto o sospechas de reacciones adversas el paciente puede:

- Llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
- Llamar al ANMAT responde 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN

Existe una experiencia clínica limitada con las sobredosis. Se administraron varias dosis de Pirfenidona hasta un total de 4.806 mg/día en forma de seis cápsulas duras de 267 mg tres veces al día a voluntarios adultos sanos durante un periodo 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. Si se sospecha una sobredosis, debe proporcionarse asistencia médica de apoyo, con vigilancia de las constantes vitales y una estrecha observación de la situación clínica del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.
- Opativamente otros centros de intoxicaciones.

CONSERVACIÓN

Debe mantenerse a temperatura ambiente entre 15° y 30°C, en ausencia de luz, en su envase original.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 63 cápsulas para inicio de tratamiento.

Envase conteniendo 63 cápsulas para mantenimiento de tratamiento.

Envase conteniendo 252 cápsulas y envase conteniendo 270 cápsulas, para mantenimiento de tratamiento.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”
“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas.”

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha última revisión: octubre 2024

 Knight®

Knight® es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc.
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58069
Laboratorio LKM S.A.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.
Elaborado alternativamente en: Av. Brig. Juan Manuel de Rosas 2969, José León Suárez, San Martín, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.
Santa Rosa 3676, San Fernando, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.