FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pirfenidona Teva 267 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Pirfenidona Teva 801 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 267 mg de pirfenidona.
Cada comprimido recubierto con película contiene 801 mg de pirfenidona.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Pirfenidona Teva 267 mg comprimidos recubiertos con película: comprimidos recubiertos con película amarillos, ovalados, de aproximadamente 12,9 x 5,9 mm, grabado con 3610 en un lado y T en el otro lado.
Pirfenidona Teva 801 mg comprimidos recubiertos con película: comprimidos recubiertos con película morados, ovalados, de aproximadamente 20,1 x 9,3 mm, grabado con 3611 en un lado y T en el otro lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con pirfenidona debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la FPI.

Posología

Adultos
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 forma siguiente:

- Días 1 a 7: una dosis de 267 mg administrada tres veces al día (801 mg/día)
- Días 8 a 14: una dosis de 534 mg administrada tres veces al día (1.602 mg/día)
- A partir del día 15: una dosis de 801 mg administrada tres veces al día (2.403 mg/día)

La dosis diaria de mantenimiento recomendada de pirfenidona es de 801 mg tres veces al día con alimentos un total de 2.403 mg/día.

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2.403 mg/día (ver sección 4.9).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con pirfenidona 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.

Ajustes de la dosis y otras consideraciones para un uso seguro
Efectos secundarios gastrointestinales
En pacientes que experimentan intolerancia al tratamiento debido a reacciones adversas gastrointestinales, se les debe recordar que tomen el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de pirfenidona a 267 mg – 534 mg, dos o tres veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según el paciente la vaya tolerando. Si los síntomas persisten, se puede indicar a los pacientes que interrumpan el tratamiento durante una o dos semanas hasta la remisión de los síntomas.

Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad
A los pacientes que experimentan una reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad de leve a moderada, se les debe recordar utilizar diariamente crema de protección solar y evitar la exposición al sol (ver sección 4.4). Se puede reducir la dosis de pirfenidona a 801 mg al día (267 mg tres veces al día). Si persiste la erupción 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 de incremento de la dosis.

Si el paciente experimenta una reacción o erupción cutánea grave por fotosensibilidad, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico (ver sección 4.4). 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 un marcado aumento de las enzimas alanino y/o aspartato aminotransferasas (ALT/AST) con o sin aumento de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de pirfenidona o suspender el tratamiento siguiendo las indicaciones dadas en la sección 4.4.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a 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 de leve a moderada, por lo que se recomienda precaución cuando se administre el tratamiento con pirfenidona en esta población. El tratamiento con pirfenidona no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Pirfenidona debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30-50 ml/min). No se recomienda el tratamiento con pirfenidona en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis (ver secciones 4.3 y 5.2).

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Forma de administración

Pirfenidona Teva es para administración por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua y con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos (ver las secciones 4.8 y 5.2).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de angioedema con pirfenidona (ver sección 4.4).
- Uso concomitante de fluvoxamina (ver sección 4.5).
- Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal (ver secciones 4.2 y 4.4).
- Insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis (ver secciones 4.2 y 5.2).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 (ver sección 4.8).

Si el paciente presenta un aumento de las transaminasas entre > 3 y <5 veces el LSN sin aumento de la bilirrubina y sin síntomas o signos 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 se 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 (ver sección 4.8).

Además de la monitorización habitual recomendada de la función hepática, se debe realizar con inmediatez una evaluación clínica y monitorizar la función hepática en pacientes que muestren síntomas que puedan indicar daño hepático, como fatiga, anorexia, malestar abdominal superior derecho, orina oscura 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 pirfenidona de forma permanente y no volver a reanudarlo en ese paciente.

Si el paciente presenta aumentos de las transaminasas $\geq$ 5 veces por encima del LSN, se debe suspender el tratamiento con pirfenidona de forma permanente y no volver a reanudarlo en ese paciente.

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 de leve a moderada (es decir, clases A y B de Child-Pugh) debido a la posibilidad de una mayor exposición a pirfenidona. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

CYP1A2 (ver secciones 4.5 y 5.2). Pirfenidona no se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática grave, por lo que este medicamento no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

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. Se debe indicar a los pacientes que informen a su médico si presentan síntomas de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad. Las reacciones graves de fotosensibilidad son poco frecuentes. En los casos de leves a graves de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad, es posible que haya que ajustar la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento (ver sección 4.2).

Reacciones cutáneas graves

Después de la comercialización se han notificado síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales en asociación con el tratamiento con pirfenidona. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, debe abandonarse inmediatamente el tratamiento con Pirfenidona Teva. Si el paciente ha desarrollado SSJ, NET o DRESS al utilizar pirfenidona, no debe reiniciarse el tratamiento con pirfenidona no debe reiniciarse y debe suspenderse de 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. También se han recibido notificaciones de reacciones anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que desarrollen signos o síntomas de angioedema o de reacciones alérgicas graves tras la administración de pirfenidona deben suspender inmediatamente el tratamiento. Los pacientes con angioedema o reacciones alérgicas graves se deben tratar de acuerdo con las normas asistenciales. Pirfenidona no se debe utilizar en pacientes con antecedentes de angioedema o hipersensibilidad debidos a pirfenidona (ver sección 4.3).

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 (ver sección 4.7). 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 (ver sección 4.7).

Pérdida de peso

Se ha descrito pérdida de peso en pacientes tratados con pirfenidona (ver sección 4.8). 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Se ha descrito hiponatremia en pacientes tratados con pirfenidona (ver sección 4.8). 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.

Excipientes

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto, esto es esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aproximadamente el 70-80% de pirfenidona se metaboliza via CYP1A2 con contribuciones menores de otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

El consumo de zumo 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 co-administración 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.

Pirfenidona está contraindicado en pacientes que estén tomando también fluvoxamina (ver sección 4.3). Debe suspenderse el tratamiento con fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con pirfenidona y durante todo el tiempo que dure éste, puesto que reduce el aclaramiento 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 (267 mg, tres veces al día). Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados por si aparecieran reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con Pirfenidona Teva. Suspenda el tratamiento con pirfenidona si fuera necesario (ver secciones 4.2 y 4.4).

La administración conjunta de pirfenidona y 750 mg de ciprofloxacino (un inhibidor moderado del CYP1A2) aumentó la exposición a pirfenidona en un 81%. Si no se puede evitar utilizar ciprofloxacino a la dosis de 750 mg dos veces al día, la dosis de pirfenidona debe reducirse a 1.602 mg al día (534 mg, tres veces al día).

Pirfenidona debe utilizarse con precaución también cuando se utiliza ciprofloxacino a una dosis de 250 mg ó 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).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Tabaco e inductores de CYP1A2
Un estudio de interacción en fase 1 evaluó el efecto del tabaco (inductor de CYP1A2) en la farmacocinética de pirfenidona. La exposición a pirfenidona fue un 50% menor en los fumadores que en los no fumadores. El tabaco puede inducir la producción de enzimas hepáticas y, con ello, aumentar el aclaramiento del medicamento y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con 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. Estos medicamentos deben evitarse en la medida de lo posible.

4.6. 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 (≥ 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 (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en 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 (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Pirfenidona puede causar mareo 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.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante la experiencia en los estudios clínicos que compararon pirfenidona a una 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%), disminución del apetito (20,7% frente al 8,0%), cefalea (10,1% frente al 7,7%) y reacción por fotosensibilidad (9,3% frente al 1,1%).

Tabla de reacciones adversas

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.

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 tres estudios pivotales de fase 3 agrupados. Las reacciones adversas de la experiencia poscomercialización aparecen también listadas en la Tabla 1. Las reacciones adversas se ordenan de acuerdo con la clasificación de órganos y sistemas y, dentro de cada categoría de frecuencia (Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas ordenadas por Clasificación por órganos y sistemas y frecuencias de MedDRA	
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[1]
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, estreñimiento
Frecuentes	Distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar de estómago, gastritis, flatulencia
Trastornos hepatobiliares	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Frecuentes	Aumento de ALT, aumento de AST, aumento de gamma glutamil transferasa
Poco frecuentes	Aumento de la bilirrubina sérica total en combinación con aumentos 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 no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson[1] ; necrólisis epidérmica tóxica[1], reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (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 cardiaco
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	Quemaduras solares

[1.] Identificado a través de farmacovigilancia poscomercialización (véase la sección 4.4).
[2.] Casos de daño hepático grave inducido por el fármaco, incluidos casos con desenlace mortal, se han identificado a través de farmacovigilancia poscomercialización (ver secciones 4.3, 4.4).

Los análisis ajustados a la exposición de dosis de los ensayos clínicos agrupados en FPI confirmaron que el perfil de seguridad y tolerabilidad de Esbriet en pacientes con FPI avanzada (n = 366) es coherente con el observado en pacientes con FPI no avanzada (n = 942).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disminución del apetito
Durante los ensayos clínicos pivotales, 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 beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Existe una experiencia clínica limitada con las sobredosis. Se administraron varias dosis de pirfenidona hasta una dosis total de 4.806 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.

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, otros inmunosupresores, código ATC: L04AX05.

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-1β) y ha sido 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 que son factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).

Eficacia clínica

La eficacia clínica de pirfenidona se ha estudiado en cuatro estudios en fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en pacientes con FPI. Tres de los estudios en fase 3 (PIPF-004, PIPF-006 y PIPF-016) fueron multinacionales, y uno (SP3) se realizó en Japón.

Los estudios PIPF-004 y PIPF-006 compararon el tratamiento con 2.403 mg/día de pirfenidona frente a placebo. Los estudios fueron casi idénticos en su diseño, con algunas excepciones como un grupo de dosis intermedia (1.197 mg/día) en PIPF-004. En ambos estudios se administró el tratamiento tres veces al día durante un mínimo de 72 semanas. La variable principal en los dos estudios fue la variación en el porcentaje de la capacidad vital forzada (CVF) esperada entre el momento basal y la semana 72.
En la población combinada de los estudios PIPF-004 y PIPF-006 tratada con la dosis de 2,403 mg/día, formada por un total de 692 pacientes, la mediana del porcentaje de la CVF prevista al inicio fue del 73,9 % en el grupo de pirfenidona y del 72,0 % en el grupo de placebo (intervalo: 50-123 % y 48-138 %, respectivamente), y la mediana del porcentaje de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLco) prevista al inicio fue del 45,1 % en el grupo de pirfenidona y del 45,6 % en el grupo de placebo (intervalo: 21-85 % y 21-94 %, respectivamente). En el estudio PIPF-004, el 2,4 % en el grupo de pirfenidona y el 2,1 % en el grupo de placebo tenían un porcentaje de la CVF prevista inferior al 50 % y/o un porcentaje de la DLco prevista inferior al 35 % al inicio. En el estudio PIPF-006, el 1,0 % en el grupo de pirfenidona y el 1,4 % en el grupo de placebo presentaron un porcentaje de la CVF prevista inferior al 50 % y/o un porcentaje de la DLco prevista inferior al 35 % al inicio.
En el estudio PIPF-004, el porcentaje de la CVF esperada se redujo significativamente menos entre el momento basal y la semana 72 de tratamiento en los pacientes que recibieron pirfenidona (N = 174) que en los que recibieron placebo (N = 174; p = 0,001; ANCOVA por rangos). El tratamiento con pirfenidona redujo también significativamente la disminución del porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y las semanas 24 (p = 0,014), 36 (p < 0,001), 48 (p < 0,001) y 60 (p < 0,001). En la semana 72, el porcentaje de la CVF esperada ≥ 10% (umbral indicativo del riesgo de mortalidad en la FPI) disminuyó con respecto al momento basal en el 20% de los pacientes que recibieron pirfenidona y en el 35% de los que recibieron placebo (Tabla 2).

Tabla 2. Evaluación por categorías de la variación en el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 72 de tratamiento en el estudio PIPF-004

	Pirfenidona 2.403 mg/día (N = 174)	**Placebo (N = 174)**

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Disminución ≥ 10%, muerte o trasplante pulmonar	35 (20%)	60 (34%)
Disminución menor del 10%	97 (56%)	90 (52%)
Ninguna disminución (variación en la CVF > 0%)	42 (24%)	24 (14%)

Aunque en el estudio PIPF-004 no se observó ninguna diferencia entre el grupo de pirfenidona y el de placebo en cuanto a la variación en el resultado obtenido en la prueba de la distancia caminada en seis minutos (PM6M) entre el momento basal y la semana 72 según el análisis ANCOVA por rangos, en un análisis *ad hoc* la distancia PM6M se redujo ≥ 50 metros en el 37% de los pacientes que recibieron pirfenidona, frente al 47% de los que recibieron placebo.

En el estudio PIPF-006, el tratamiento con pirfenidona (N = 171) no redujo menos el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 72 que el placebo (N = 173; p = 0,501). Ahora bien, el tratamiento con pirfenidona sí redujo menos el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y las semanas 24 (p < 0,001), 36 (p < 0,011) y 48 (p = 0,005). En el 23% de los pacientes que recibieron pirfenidona y en el 27% de los que recibieron placebo, la CVF se redujo ≥ 10% en la semana 72 (Tabla 3).

Tabla 3. Evaluación por categorías de la variación en el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 72 de tratamiento en el estudio PIPF-006

	Pirfenidona 2.403 mg/día (N = 171)	**Placebo (N = 173)**
Disminución ≥ 10% o muerte o trasplante pulmonar	39 (23%)	46 (27%)
Disminución menor del 10%	88 (52%)	89 (51%)
Ninguna disminución (variación en la CVF > 0%)	44 (26%)	38 (22%)

En el estudio PIPF-006, la distancia PM6M se redujo significativamente menos con pirfenidona que con placebo entre el momento basal y la semana 72 (p < 0,001, ANCOVA por rangos). Además, en un análisis *ad hoc*, la distancia PM6M se redujo ≥ 50 metros en el 33% de los pacientes que recibieron pirfenidona y en el 47% de los que recibieron placebo en el estudio PIPF-006.

En un análisis combinado de la supervivencia en los estudios PIPF-004 y PIPF-006, la tasa de mortalidad en el grupo que recibió 2.403 mg/día de pirfenidona fue del 7,8%, en comparación con el 9,8% en el grupo que recibió placebo (RRI 0,77 [IC 95%: 0,47-1,28]).

En el estudio PIPF-016 se comparó el tratamiento con 2.403 mg/día de pirfenidona frente a placebo. El tratamiento se administró tres veces al día durante 52 semanas. La variable principal fue la variación entre la situación basal y la semana 52 en el porcentaje de la CVF esperada. En un total de 555 pacientes, la mediana del porcentaje basal de la CVF y la DLCO esperadas fue del 68% (intervalo: 48-91%) y el 42% (intervalo: 27-170%) respectivamente. El 2% de los pacientes presentó un porcentaje de la CVF esperada por debajo del 50%, mientras que el 21% de los pacientes presentó un porcentaje de la DLCO esperada por debajo del 35% en condiciones basales.

En el estudio PIPF-016, el porcentaje de la CVF esperada se redujo menos entre la situación basal y la semana 52 de tratamiento en los pacientes que recibieron pirfenidona (N = 278) comparado con los pacientes que recibieron placebo (N = 277; p < 0,000001, ANCOVA por rangos). El tratamiento con pirfenidona también redujo significativamente el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y las semanas 13 (p < 0,000001), 26 (p < 0,000001) y 39 (p = 0,000002). En la semana 52 se observó una reducción con respecto a la situación basal del porcentaje de la CVF esperada ≥ 10% o la muerte en el 17% de los pacientes que recibieron pirfenidona, frente a un 32% de los que recibieron placebo (Tabla 4).

Tabla 4 Evaluación por categorías de la variación en el porcentaje de la CVF esperada entre el momento basal y la semana 52 de tratamiento en el estudio PIPF-016

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	Pirfenidona 2.403 mg/día (N = 278)	**Placebo (N = 277)**
Disminución ≥ 10% o muerte	46 (17%)	88 (32%)
Disminución menor del 10%	169 (61%)	162 (58%)
Ninguna disminución (variación en la CVF > 0%)	63 (23%)	27 (10%)

En el estudio PIPF-016, la distancia PM6M se redujo significativamente menos en los pacientes con pirfenidona que en los pacientes con placebo entre el momento basal y la semana 52 (p = 0,036, ANCOVA por rangos); la distancia PM6M se redujo ≥ 50 metros en el 26% de los pacientes que recibieron pirfenidona y en el 36% de los que recibieron placebo.

En un análisis combinado especificado previamente de los estudios PIPF-004, PIPF-006 y PIPF-016 en el mes 12, la mortalidad por cualquier causa fue significativamente menor en el grupo que recibió 2.403 mg/día de pirfenidona (3,5%, 22 de 623 pacientes) que en el grupo con el placebo (6,7%, 42 de 624 pacientes), lo que supuso una reducción del 48% en el riesgo de mortalidad por cualquier causa durante los 12 primeros meses (RRI 0,52 [IC 95%: 0,31 - 0,87], p = 0,0107, prueba del logaritmo del rango).
En el estudio (SP3) realizado en pacientes japoneses se comparó el tratamiento con 1.800 mg/día de pirfenidona (comparable a 2.403 mg/día en las poblaciones de Estados Unidos y Europa del estudio PIPF-004/006 sobre una base normalizada en peso) y placebo (N = 110, N = 109, respectivamente). El tratamiento con pirfenidona redujo significativamente menos la pérdida media de capacidad vital (CV) en la semana 52 (criterio de valoración principal) que el placebo (-0,09 ± 0,02 litros frente a -0,16 ± 0,02 litros respectivamente, p = 0,042).

Pacientes con FPI e insuciciencia avanzada de la función pulmonar
En los análisis posteriores agrupados de los estudios PIPF-004, PIPF-006 y PIPF-016, en la población de pacientes con FPI avanzada (n = 170) con una CVF < 50 % al inicio y/o una DLco < 35 % al inicio, la disminución anual de la CVF en los pacientes tratados con pirfenidona (n = 90) en comparación con los que recibieron el placebo (n = 80) fue de -150,9 ml y -277,6 ml, respectivamente.

En el estudio MA29957, un ensayo clínico de apoyo de fase IIb, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 52 semanas de duración en pacientes con FPI e insuficiencia avanzada de la función pulmonar (DLco < 40 % del valor previsto) y con un riesgo elevado de hipertensión pulmonar de grado 3, 89 pacientes tratados con pirfenidona en monoterapia presentaron un descenso de la CVF similar al de los pacientes tratados con pirfenidona en el análisis posterior de los ensayos de fase 3 agrupados PIPF-004, PIPF-006 y PIPF-016.
Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el producto de referencia en todos los grupos de la población pediátrica en la FPI (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La administración de las cápsulas de pirfenidona con alimentos reduce considerablemente la C_{max} (en un 50%) y tiene un efecto menor en el AUC que cuando se administra en ayunas. Tras la administración oral de una dosis única de 801 mg a voluntarios adultos sanos de más edad (50 - 66 años) en condiciones posprandiales, la velocidad de absorción de pirfenidona disminuyó, mientras que el AUC en condiciones posprandiales fue aproximadamente igual al 80 - 85% del AUC en ayunas. Se demostró 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

(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. En comparación con el estado de ayuno, la administración con alimentos de cualquiera de las formulaciones redujo la Cmax 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 acontecimientos adversos (náuseas y mareos) fue menor en los sujetos en condiciones posprandiales que en el grupo en ayunas. Por consiguiente, se recomienda la administración de pirfenidona con alimentos para reducir la incidencia de náuseas y mareos.

La biodisponibilidad 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 μg/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 aclaramiento de pirfenidona por vía oral parece ser modestamente saturable. En un estudio de dosis múltiples y determinación de dosis realizado en adultos sanos de más edad, se administraron dosis de entre 267 mg y 1.335 mg tres veces al día y el aclaramiento medio disminuyó en casi el 25% por encima de una dosis de 801 mg tres veces al día. Tras la administración de una dosis única de pirfenidona en adultos sanos de más edad, la 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 de 267 mg) en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Pirfenidona debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a 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 (ver secciones 4.2 y 4.4). Pirfenidona está contraindicado en la insuficiencia hepática grave y en la enfermedad hepática terminal (ver secciones 4.2 y 4.3).

Insuficiencia renal
No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de pirfenidona en sujetos con insuficiencia renal de leve a grave, con respecto a los sujetos con función renal normal. La sustancia original se metaboliza predominantemente a 5-carboxi-pirfenidona. El AUC0-∞ media (SD) de 5-carboxi-pirfenidona fue significativamente mayor en los grupos con insuficiencia renal moderada (p = 0,009) y

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

grave (p < 0,0001) que en el grupo con función renal normal; 100 (26,3) mg•h/l y 168 (67,4) mg•h/l comparado con 28,7 (4,99) mg•h/l respectivamente.

Grupo Insuficiencia Renal	**Estadística**	$AUC_{0-\infty}$ (mg•h/L)	
		Pirfenidona	**5-Carboxi-Pirfenidona**
Normal n = 6	Media (SD) Mediana (25º – 75º)	42,6 (17.9) 42,0 (33,1 – 55,6)	28,7 (4,99) 30,8 (24.1 – 32.1)
Leve n = 6	Media (SD) Mediana (25º – 75º)	59.1 (21,5) 51.6 (43,7 – 80,3)	49,3[a] (14,6) 43.0 (38,8 – 56,8)
Moderada n = 6	Media (SD) Mediana (25º – 75º)	63,5 (19,5) 66,7 (47,7 – 76,7)	100[b] (26,3) 96.3 (75,2 – 123)
Grave n = 6	Media (SD) Mediana (25º – 75º)	46,7 (10,9) 49,4 (40,7 – 55,8)	168[c] (67.4) 150 (123 – 248)

AUC0-∞ = área bajo la curva concentración-tiempo de cero a infinito

[a] valor de p versus Normal = 1,00 (comparaciones por pares con Bonferroni)

[b] valor de p versus Normal = 0,009 (comparaciones por pares con Bonferroni)

[c] valor de p versus Normal < 0**,**0001 (comparaciones por pares con Bonferroni)

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 (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que requiere diálisis (ver secciones 4.2 y 4.3).

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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

En estudios de toxicidad de dosis repetidas se observaron aumentos del peso del hígado en ratones, ratas y perros, a menudo acompañados de hipertrofia centrilobular hepática. Este efecto fue reversible al suspender el tratamiento. En los estudios de carcinogenicidad realizados en ratas y ratones se observó un aumento de la incidencia de tumores hepáticos. Estos hallazgos hepáticos son compatibles con la inducción de las enzimas microsomales hepáticas, efecto que no se ha observado en los pacientes que reciben pirfenidona. Estos hallazgos no se consideran relevantes para el ser humano.

En ratas hembras que recibieron 1.500 mg/kg al día, 37 veces la dosis humana de 2.403 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 (≥ 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 (≥ 1.000 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 cobayas se observó fototoxicidad e irritación tras la administración oral de pirfenidona y con exposición a rayos UVA/UVB. La gravedad de las lesiones fototóxicas se redujo con la aplicación de una crema de protección solar.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Sílice coloidal anhidra
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Povidona
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Polivinil alcohol (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b)

267 mg
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)

801 mg
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

4 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con un tapón a prueba de niños.

Pirfenidona Teva 267 mg comprimidos recubiertos con película EFG
63 y 252 (3 frascos de 84) comprimidos recubiertos con película.

Pirfenidona Teva 801 mg comprimidos recubiertos con película EFG
84 y 252 (3 frascos de 84) comprimidos recubiertos con película.

Blíster de PVC/PCTFE/PVC y lámina de aluminio.
Pirfenidona Teva 267 mg comprimidos recubiertos con película EFG
blísteres de 63 y 252 comprimidos recubiertos con película o blísteres unidosis perforado de 63x1, 252x1 comprimidos recubiertos con película

Pirfenidona Teva 801 mg comprimidos recubiertos con película EFG
blísteres de 84 y envase múltiple de 252 (3x84) comprimidos recubiertos con película o blísteres unidosis perforado de 84x1 y envase múltiple de 252 (3 envases de 84x1).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3 Ulm, 89079
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS