

Guayaquil, 19 de enero de 2021
Reporte de Seguridad No. 048

Pirfenidona: Riesgo de lesión hepática grave

La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria Arcsa, Dr. Leopoldo Izquieta Pérez; a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia da a conocer a los profesionales de la salud y al público en general el comunicado de seguridad emitido por la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios de Reino Unido (MHRA, por sus siglas en inglés) referente a lesiones hepáticas graves durante el tratamiento con pirfenidona. El comunicado de seguridad refiere lo siguiente:

Revisión de informes de lesión hepática grave

La pirfenidona es un agente antifibrótico y antiinflamatorio indicado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Se sabe que la pirfenidona suele causar elevación de las transaminasas hepáticas (ALT y AST), con aumentos concomitantes asociados de bilirrubina en casos raros.

Una revisión europea reciente de los datos de seguridad identificó casos graves de lesión hepática inducida por fármacos asociados con la pirfenidona notificados después de la comercialización, incluidos casos aislados con desenlace fatal. Los eventos notificados incluyeron hepatitis, daño hepático e insuficiencia hepática.

Los informes de lesiones hepáticas graves se consideran poco frecuentes (pueden ocurrir entre 1 de cada 100 y 1 de cada 1000 personas que toman pirfenidona) y el perfil de riesgo-beneficio de la pirfenidona en las indicaciones aprobadas sigue siendo favorable. Aunque la etiología no está clara, las reacciones idiosincrásicas pueden ser la base de la aparición de lesión hepática inducida por fármacos después del tratamiento con pirfenidona.

Nuevos consejos para minimizar el riesgo

Tras los hallazgos de la revisión, las advertencias existentes sobre el potencial de hepatotoxicidad en la información del producto se reforzarán para incluir el riesgo de lesión hepática inducida por fármacos clínicamente relevante con pirfenidona. Si bien la recomendación para el control de la función hepática antes y durante el tratamiento no ha cambiado, se agregarán nuevos consejos para minimizar el riesgo en pacientes que toman pirfenidona. Las nuevas advertencias en el resumen de las características del producto solicitarán una prueba rápida de la función hepática en pacientes que informen síntomas o tengan signos clínicos que puedan indicar daño



hepático, y un ajuste de la dosis de pirfenidona o la interrupción del tratamiento si es necesario.

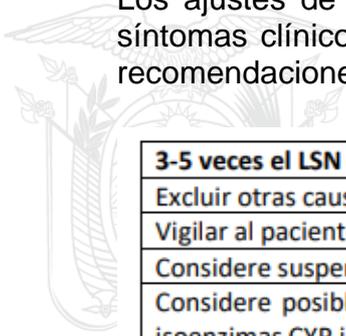
Monitorización hepática recomendada

Realizar pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de iniciar el tratamiento con pirfenidona y posteriormente a intervalos mensuales durante los primeros 6 meses, y luego cada 3 meses a partir de entonces.

Evaluar clínicamente y realizar pruebas de función hepática en pacientes que informan síntomas que pueden indicar lesión hepática, como fatiga, anorexia, malestar en la parte superior derecha del abdomen, orina oscura o ictericia.

Ajustes de dosis debido a anomalías de las enzimas hepáticas

Los ajustes de dosis debidos a anomalías en las enzimas hepáticas o signos y síntomas clínicos se han actualizado en la información del producto y las nuevas recomendaciones se registran en la siguiente tabla.



3-5 veces el LSN sin elevación de bilirrubina
Excluir otras causas
Vigilar al paciente de cerca
Considere suspender otros medicamentos asociados con toxicidad hepática
Considere posibles interacciones medicamentosas si el paciente está tomando inhibidores de las isoenzimas CYP involucradas en el metabolismo de pirfenidona, por ejemplo, fluvoxamina (CYP1A2), amiodarona (CYP1A2 y CYP2C9), cloranfenicol (CYP2C19) y fluoxetina (CYP2D6).
Reducir o interrumpir la dosis de pirfenidona si es clínicamente apropiado
Vuelva a aumentar la pirfenidona a la dosis diaria recomendada si se tolera una vez que las pruebas de función hepática estén dentro de los límites normales
3-5 veces el LSN acompañado de hiperbilirrubinemia o signos o síntomas clínicos indicativos de lesión hepática
Suspender permanentemente la terapia con pirfenidona; no reiniciar el tratamiento
Superior a 5 veces el LSN
Suspender permanentemente la terapia con pirfenidona; no reiniciar el tratamiento

Tabla. -Valor de laboratorio de las aminotransferasas por nivel superior normal (LSN) y acciones a tomar

Situación en Ecuador:

En el Ecuador se encuentran registrados medicamentos asociados con el principio activo pirfenidona; en ese sentido los Titulares/Solicitante de Registro Sanitario actuarán en concordancia con la Normativa legal vigente y dentro del marco de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia en relación a la Nota Informativa del portal web GOV.UK



Arcsa recuerda a los profesionales de salud que deben notificar en los formatos y tiempos establecidos al Centro Nacional de Farmacovigilancia cualquier sospecha de evento adverso relacionado a los medicamentos a través del correo electrónico: farmaco.vigilancia@controlsanitario.gob.ec, sus datos personales y la información proporcionada serán estrictamente confidenciales.

Para más información acerca de la nota de seguridad visite el sitio web de la MHRA

- GOV.UK: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/pirfenidone-esbriet-risk-of-serious-liver-injury-updated-advice-on-liver-function-testing>

Referencias Bibliográficas

- **Verma N y otros: Idiosincrasia del fármaco debido a la presentación de pirfenidona como insuficiencia hepática aguda:** Reporte de caso y mini revisión de la literatura. *Hepatol Commun* 2017 disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/936767/Nov-2020-DSU-PDF-1.pdf

