



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-67833209-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2018-67833209-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DOSA S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FIBRIDONER / PIRFENIDONA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / PIRFENIDONA 200 mg; aprobada por Certificado N° 56.695.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma DOSA S.A propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FIBRIDONER / PIRFENIDONA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS /

PIRFENIDONA 200 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2020-30327404-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-30327531-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-30327790-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.695, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2018-67833209-APN-DGA#ANMAT

DP

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.05.14 10:23:19 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRÓNICA - GDE  
Date: 2020.05.14 10:24:19 -03:00

**PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO - BLISTER**

**FIBRIDONER®**

**PIRFENIDONA 200 mg**

**Comprimidos recubiertos**

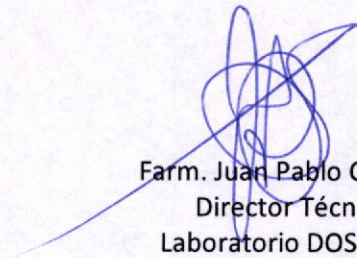
**Vía oral**

**Laboratorio Dosa A.S.**

**Lote Nro.:**

**Vencimiento: \***

**\*Mismo texto para las presentaciones de 100, 200, 360 y 500 comprimidos recubiertos**



Farm. Juan Pablo Cattalini  
Director Técnico  
Laboratorio DOSA S.A.



Dra. Patricia E. Rutowicz

Abogada  
IF-2019-110826401-APN-DGA#ANMAT  
Laboratorio DOSA S.A.

**PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO**

**FIBRIDONER®**

**PIRFENIDONA 200 mg**

**Comprimidos recubiertos - Vía oral**

*Venta Bajo Receta Archivada*

*Industria Argentina*

**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada comprimido recubierto contiene

Pirfenidona	200,0 mg
Estearato de magnesio	1,50 mg
Lactosa	57,50 mg
Coscarmelosa sódica	20,00 mg
Povidona K30	6,00 mg
Opadry II blanco	2,00 mg

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:** Ver prospecto adjunto.

**PRESENTACIÓN:** Envase conteniendo 100 comprimidos recubiertos\*

**CONSERVACIÓN:** Temperatura no mayor a 30°C, preservar de la luz, desde 15°C a 30°C.

**Lote Nro.:**

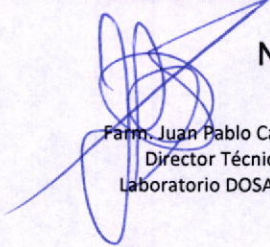
**Vencimiento :**

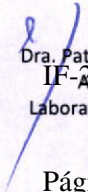
**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

“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.”

  
Farm. Juan Pablo Cattalini  
Director Técnico  
Laboratorio DOSA S.A.

  
Dra. Patricia E. Rutowicz  
IF-2019-110826401-APN-DGA#ANMAT  
Laboratorio DOSA S.A.

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE  
SALUD**

**CERTIFICADO N°: 56.695**

**LABORATORIO DOSA S.A.**


Girardot 1369, CABA

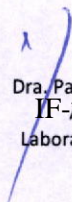
Dirección Técnica: Juan Pablo Cattalini - Farmacéutico

Elaborado en: Av. Brig. Juan Manuel de Rosas 2969, José León Suarez, San  
Martín, Provincia de Buenos Aires

Fecha última revisión: Septiembre 2019

**\*Mismo texto para las presentaciones de 200, 360 y 500 comprimidos  
recubiertos**

  
Farm. Juan Pablo Cattalini  
Director Técnico  
Laboratorio DOSA S.A.

  
Dra. Patricia E. Rutowicz  
IF-2019-110826401-APN-DGA#ANMAT  
Laboratorio DOSA S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-67833209 ROT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.05.06 16:24:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.05.06 16:25:50 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO

### FIBRIDONER® PIRFENIDONA 200 mg

Comprimidos Recubiertos. Vía oral.

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**FIBRIDONER® SE ENCUENTRA BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS**

#### Composición cuali-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene FIBRIDONER®:

Pirfenidona	200,0 mg
Lactosa	57,5 mg
Povidona K-30	6,0 mg
Croscarmelosa Sódica	20,0 mg
Estearato de Magnesio	1,5 mg
Opadry II White	2,0 mg

#### Indicaciones

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

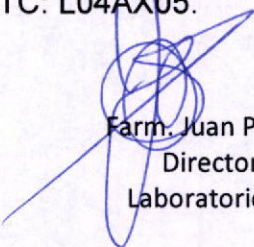
#### Acción Terapéutica:

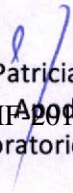
Pirfenidona mostró una acción inhibitoria sobre la producción de citoquinas inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL- 1, IL-6) y un aumento de producción de citoquinas antiinflamatorias (IL-10), mostró una inhibición de la disminución del nivel de IFN- $\gamma$ , que está relacionado con la mejoría de la inclinación hacia Th2 (corrección del balance Th1-Th2), mostró inhibición de la producción de factores de crecimiento (TGF- 1, b-FGF, PDGF) que participan en la formación de fibrosis, y presentó una acción de control de producción relacionada a los factores de crecimiento y a cada tipo de citoquina. Además, presentó una acción inhibitoria sobre la multiplicación de fibroblastos y sobre la producción de colágeno. Basados en estas acciones compuestas, se puede inferir que muestra una acción antifibrótica.

#### Propiedades farmacológicas

##### Farmacodinamia

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

  
Farm. Juan Pablo Cattalini  
Director Técnico  
Laboratorio DOSA S.A.

  
Dra. Patricia E. Rutowicz  
Apoderada  
IF 2019-110826401-APN-DGA#ANMAT  
Laboratorio DOSA S.A.

El mecanismo de acción de la Pirfenidona no se conoce bien todavía. Sin embargo, los datos disponibles indican que la 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 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- $\alpha$ ) y la interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), habiéndose demostrado que la Pirfenidona reduce la acumulación de células inflamatorias en respuesta a diversos estímulos.

La 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- $\beta$ ) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).

### Eficacia clínica

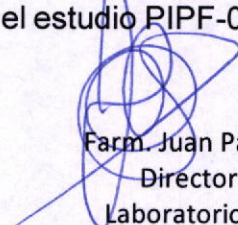
La eficacia clínica de Pirfenidona se ha estudiado en cuatro estudios en fase 3, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en pacientes con FPI. Tres de los estudios en fase 3 (PIPF-004, PIPF-006 y PIPF-016) fueron multinacionales, y uno (SP3) se realizó en Japón.

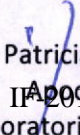
Los estudios PIPF-004 y PIPF-006 compararon el tratamiento con 2.403 mg/día de Pirfenidona frente a placebo. Los estudios fueron casi idénticos en su diseño, con algunas excepciones como un grupo de dosis intermedia (1.197 mg/día) en PIPF-004. En los dos estudios se administró el tratamiento tres veces al día durante un mínimo de 72 semanas. El criterio de valoración 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 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). En los primeros, el tratamiento con Pirfenidona redujo también significativamente menos el 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  $\geq$  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.

Aunque 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 (DC6M) entre el momento basal y la semana 72 según el análisis ANCOVA por rangos, en un análisis ad hoc la distancia DC6M se redujo  $\geq$  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

  
Farm. Juan Pablo Cattalini  
Director Técnico  
Laboratorio DOSA S.A.

  
Dra. Patricia E. Rutowicz  
Apoderada  
826401-APN-DGA#ANMAT  
Laboratorio DOSA S.A.



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 el 27% de los que recibieron placebo, la CVF se redujo  $\geq 10\%$  en la semana 72.

En este estudio, la distancia DC6M 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 DC6M se redujo  $\geq 50$  metros en el 33% de los pacientes que recibieron Pirfenidona y en el 47% de los que recibieron placebo.

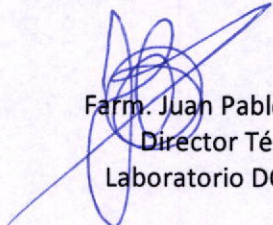
En un análisis combinado de la supervivencia en los estudios PIPF-004 y PIPF-006, la tasa de mortalidad en el grupo que recibió 2.403 mg/día de Pirfenidona fue del 7,8%, en comparación con el 9,8% en el grupo que recibió placebo (RRI 0,77 [IC 95%: 0,47-1,28]).

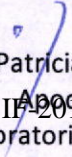
En el estudio PIPF-016 se comparó el tratamiento con 2.403 mg/día de Pirfenidona frente a placebo. El tratamiento se administró tres veces al día durante 52 semanas. La variable principal fue la variación entre la situación basal y la semana 52 en el porcentaje de la CVF esperada. En un total de 555 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  $\geq 10\%$  o la muerte en el 17% de los pacientes que recibieron Pirfenidona, frente a un 32% de los que recibieron placebo.

En este estudio, 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  $\geq 50$  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).

  
Farm. Juan Pablo Cattalini  
Director Técnico  
Laboratorio DOSA S.A.

  
Dra. Patricia E. Rutowicz  
Aprobada  
IF-2019-116826401-APN-DGA#ANMAT  
Laboratorio DOSA S.A.

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).

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con Pirfenidona en los diferentes grupos de la población pediátrica establecida en la FPI. (Ver Posología para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

### Farmacocinética

#### Absorción

La administración de Pirfenidona con alimentos reduce considerablemente la  $C_{máx}$  (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 la Pirfenidona disminuyó, mientras que el AUC en condiciones posprandiales fue aproximadamente igual al 80-85% del AUC en ayunas. 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.

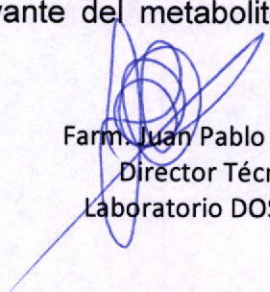
La biodisponibilidad de la Pirfenidona no se ha determinado en el ser humano.

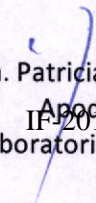
#### Distribución

La 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 la 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-carboxiPirfenidona), en concentraciones

  
Farm. Juan Pablo Cattalini  
Director Técnico  
Laboratorio DOSA S.A.

  
Dra. Patricia E. Rutowicz

Apoderada  
IF-2019-110826401-APN-DGA#ANMAT  
Laboratorio DOSA S.A.



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 la 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 la Pirfenidona se excreta en forma del metabolito 5-carboxiPirfenidona (más del 95% del cual se recupera), excretándose intacta en la orina menos del 1% de la Pirfenidona.

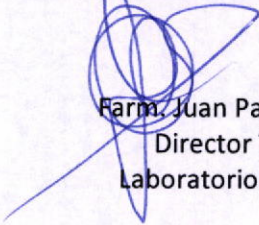
### Poblaciones especiales

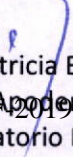
#### Pacientes con insuficiencia hepática

Se comparó la farmacocinética de la Pirfenidona y del metabolito 5-carboxiPirfenidona 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 en pacientes con insuficiencia hepática moderada. La Pirfenidona debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática 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 Posología y Advertencias y precauciones de empleo). Pirfenidona está contraindicado en la insuficiencia hepática grave y en la enfermedad hepática terminal.

#### Insuficiencia renal

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de la 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-carboxiPirfenidona, 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.

  
Farm. Juan Pablo Cattalini  
Director Técnico  
Laboratorio DOSA S.A.

  
Dra. Patricia E. Rutowicz  
Aprobada  
IF 20190110826401-APN-DGA#ANMAT  
Laboratorio DOSA S.A.



No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada que estén recibiendo Pirfenidona. La Pirfenidona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 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 la Pirfenidona.

## Resultados Clínicos

Al momento de aprobación, de acuerdo a estudio comparativo doble ciego, de comparación con el placebo, la administración de Pirfenidona demostró que frenaba la disminución de Capacidad Vital (tabla 1). Más aún, el objetivo del presente estudio, fueron pacientes en los cuales, hecho el diagnóstico de Fibrosis Pulmonar Idiopática, basado en los criterios de diagnóstico clínico de las Neumonitis Intersticiales Idiopáticas, obtenidos de la 4ta revisión del grupo de censo de investigaciones de enfermedades pulmonares difusas del Ministerio de Trabajo y Bienestar Social, se les efectuó antes de la administración del medicamento, examen de 6 minutos de caminata utilizando cinta de caminar (Treadmill), obteniendo al esfuerzo una SpO2 de valores mínimos mayores al 85%, y la diferencia con respecto al SpO2 en reposo, fue mayor a 5%).

Tabla 1. Comparación de cambios de Capacidad Vital (Observación 1).

Grupo	Tasa de efectividad Número de casos objeto	Promedio de Revisión (L)	Error standard	Comparación con grupo placebo	
				Diferencia con promedio de revisión. (90% de intervalo de confianza)	Valor p ambos lados
Pirfenidona 1800 mg/día	104	-0.09	0.02	0.07 (0.01. 0.13)	0.0416
1200 mg/día	54	-0.08	0.03	0.09 (0.02. 0.16)	0.0394
Placebo	103	-0.16	0.02	-	-

Observación 1: Análisis de covarianza de covariables de valores previos a la administración

## 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.

Farm. Juan Pablo Cattalini  
Director Técnico  
Laboratorio DOSA S.A.

Dra. Patricia E. Rutowicz

Apoderada  
IF-2019-116826401-APN-DGA#ANMAT  
Laboratorio DOSA S.A.



## Posología

### Adultos

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

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

Días 1 a 7: un comprimido, cuatro veces al día (800 mg/día)

Días 8 a 14: dos comprimidos, cuatro veces al día (1.600 mg/día)

A partir del día 15: cuatro comprimidos, tres veces al día (2.400 mg/día)

La dosis diaria recomendada de FIBRIDONER® para los pacientes con FPI es de cuatro comprimidos de 200 mg tres veces al día con las comidas, o un total de 2.400 mg/día.

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2.400 mg/día.

Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con FIBRIDONER® 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.

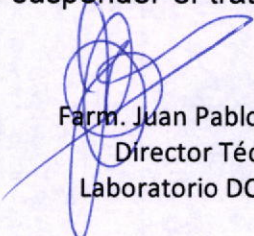
Si el tratamiento se interrumpe durante menos de 14 días consecutivos, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.

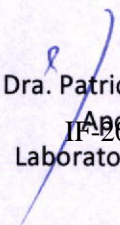
### Ajustes de la dosis y otras consideraciones para un uso seguro

Efectos secundarios gastrointestinales: Si el paciente experimenta intolerancia al tratamiento debido a reacciones adversas gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de FIBRIDONER® a 1-2 comprimidos 3 a 4 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 una o dos 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 (Ver: Advertencias y precauciones especiales de empleo en los siguientes pacientes)

Se puede reducir la dosis de FIBRIDONER® a 4 comprimidos diarios (1 comprimido 4 veces al día). Si persiste la erupción cutánea al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con FIBRIDONER® durante 15 días y volver a

  
Farm. Juan Pablo Cattalini  
Director Técnico  
Laboratorio DOSA S.A.

  
Dra. Patricia E. Rutowicz

Apoderada  
IF-2019-116826401-APN-DGA#ANMAT  
Laboratorio DOSA S.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 (Ver: Advertencias y precauciones especiales de empleo en los siguientes pacientes).

Una vez que remita la erupción cutánea, podrá reanudar el tratamiento con FIBRIDONER® 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 FIBRIDONER® o suspender el tratamiento siguiendo las indicaciones dadas (Ver: Advertencias y precauciones especiales de empleo en los siguientes pacientes).

### Poblaciones especiales

**Pacientes de edad avanzada:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 de edad o mayores (ver Farmacocinética).

**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 FIBRIDONER® en esta población. El tratamiento con FIBRIDONER® no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal (Ver Contraindicaciones, Advertencias y precauciones especiales de empleo y propiedades farmacocinética). Se recomienda vigilar la función hepática durante el tratamiento y realizar los ajustes necesarios de la dosis en caso de elevación de las enzimas hepáticas.

**Insuficiencia renal:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. FIBRIDONER® debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30-50 ml/min). No se recomienda el tratamiento con FIBRIDONER® en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis (ver Contraindicaciones y Farmacocinética).

**Población Pediátrica:** FIBRIDONER® no debe usarse en la población pediátrica para la indicación de Fibrosis Pulmonar Idiopática.

### **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a Pirfenidona o algunos de los componentes de

Farm. Juan Pablo Cattalini  
Director Técnico  
Laboratorio DOSA S.A.

Dra. Patricia E. Rutowicz

Apoderada  
IP-2019-110826401-APN-DGA#ANMAT  
Laboratorio DOSA S.A.



**FIBRIDONER®.**

- Antecedentes con angioedema con Pirfenidona.
- Uso concomitante de fluvoxamina (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal (ver Posología y Advertencia y precauciones de uso).
- Insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis (ver posología y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

**Advertencias y precauciones especiales de empleo**Función hepática:

Se han descrito elevaciones de la ALT y AST más de tres veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con Pirfenidona. Rara vez esto se asoció con elevaciones concomitantes de la bilirrubina sérica total. Se deben realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con FIBRIDONER®, a intervalos mensuales durante los primeros 6 meses y posteriormente cada 3 meses (ver Reacciones adversas). Si se produce una marcada elevación de las aminotransferasas hepáticas, se debe ajustar la dosis de FIBRIDONER® o suspender el tratamiento siguiendo las indicaciones anteriores. En pacientes con elevaciones confirmadas de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, puede que haya que realizar los siguientes ajustes de la dosis.

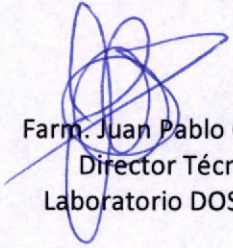
Recomendaciones en pacientes con elevación de ALT/AST

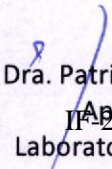
Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas entre >3 y ≤5 veces el LSN después de iniciar el tratamiento con FIBRIDONER® se debe suspender cualquier medicamento que pueda interferir con el del estudio, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está médicamente indicado, se debe reducir o interrumpir la dosis de FIBRIDONER®. Cuando las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo gradualmente la dosis de FIBRIDONER® hasta alcanzar la dosis diaria recomendada si es que el paciente la tolera.

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas ≤5 veces el LSN, acompañadas de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento con FIBRIDONER® y no volver a reanudarlo en ese paciente.

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas > 5 veces por encima del LSN, se debe suspender el tratamiento con FIBRIDONER® y no volver a reanudarlo en ese paciente.

Pacientes con insuficiencia hepática

  
Farm. Juan Pablo Cattalini  
Director Técnico  
Laboratorio DOSA S.A.

  
Dra. Patricia E. Rutowicz  
ApoDERADA  
IP-2019-116826401-APN-DGA#ANMAT  
Laboratorio DOSA S.A.



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 a moderada (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 FIBRIDONER® 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.

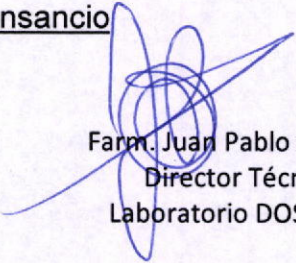
#### Angioedema

Se han recibido notificaciones de angioedema (algunas graves), como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que pueden estar asociadas con dificultad para respirar o presencia de sibilancias, relacionadas con el uso de Pirfenidona en la etapa de comercialización del producto. Por lo tanto, los pacientes que desarrollen signos o síntomas de angioedema tras la administración del fármaco deben suspender inmediatamente el tratamiento. Los pacientes con angioedema se deben tratar de acuerdo a las normas médicas asistenciales. FIBRIDONER® no se debe utilizar en pacientes con antecedente de angioedema debido a dicha droga.

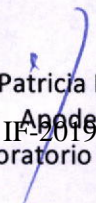
#### Mareos

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. 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 FIBRIDONER®.

#### Cansancio



Farm. Juan Pablo Cattalini  
Director Técnico  
Laboratorio DOSA S.A.



Dra. Patricia E. Rutowicz  
Aprobada  
IF-2019-110826401-APN-DGA#ANMAT  
Laboratorio DOSA S.A.



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 aumenten la ingesta calórica si considera que la pérdida de peso tiene relevancia clínica.

**Reacciones adversas**

Resumen del perfil de seguridad

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%), 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 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 los tres estudios fundamentales en 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 ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )], se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas ordenadas por frecuencia y clasificación de órganos del sistema MedDRA	
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes:	Infección de las vías respiratorias altas; infección de las vías urinarias
<b>Trastornos de la sangre y sistema linfático</b>	

Farm. Juan Pablo Cattalini  
Director Técnico  
Laboratorio DOSA S.A.

Dra. Patricia E. Rutowicz

Agoderado 826401-APN-DGA#ANMAT  
Laboratorio DOSA S.A.

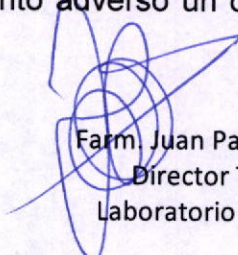


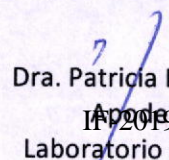


Raros:	Agranulocitosis <sup>1</sup>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Poco frecuentes:	Angioedema <sup>1</sup>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Pérdida de peso, pérdida de apetito
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes:	Insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes:	Cefalea
Frecuentes:	Mareo, somnolencia, disgeusia, letargo
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes:	Sofocos
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes:	Disnea, tos, tos productiva
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	Dispepsia, náuseas, diarrea
Frecuentes:	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, distensión abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, malestar de estómago, gastritis, estreñimiento, flatulencia
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
Frecuentes:	Elevación de ALT, elevación de AST, elevación de gamma glutamil transferasa
Raros:	Elevación de la bilirrubina sérica total en combinación con elevaciones de la ALT y AST <sup>1</sup>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes:	Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad
Frecuentes:	Prurito, eritema, sequedad de piel, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes:	Mialgia, artralgia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes:	Cansancio
Frecuentes:	Astenia, dolor torácico no cardíaco
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	
Frecuentes:	Quemaduras solares

<sup>1</sup>. Identificado a través de farmacovigilancia post - comercialización.

Durante la comercialización del FIBRIDONER® en Argentina, se reportó como evento adverso un caso de Leucopenia. Se determinó la causalidad de dicho

  
 Farm. Juan Pablo Cattalini  
 Director Técnico  
 Laboratorio DOSA S.A.

  
 Dra. Patricia E. Rutowicz  
 Aprobada  
 IP2019-00826401-APN-DGA#ANMAT  
 Laboratorio DOSA S.A.



evento utilizando el Algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y colaboradores, sugerido por la OMS arrojando como resultado: reacción adversa posiblemente relacionada con el FIBRIDONER®.

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Aproximadamente el 70-80% de Pirfenidona es metabolizada mediante CYP1A2, y en menor proporción por otras isoenzimas CYP, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

El consumo de jugo de pomelo se ha relacionado con la inhibición de CYP1A2 y debe evitarse durante el tratamiento con Pirfenidona.

### Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2

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

Pirfenidona está contraindicado en pacientes que estén tomando también fluvoxamina.

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 FIBRIDONER® debe reducirse a 800 mg al día (un comprimido, cuatro 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 ciprofloxacino de 750 mg (un inhibidor moderado del CYP1A2) aumentó la exposición a Pirfenidona en un 81%. Si no se puede evitar utilizar ciprofloxacina a la dosis de 750 mg dos veces al día, la dosis de FIBRIDONER® debe reducirse a 1600 mg al día (dos comprimidos, cuatro 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).

Farm. Juan Pablo Cattalini  
 Director Técnico  
 Laboratorio DOSA S.A.

Dra. Patricia E. Rutowicz  
 Apoderada  
 IFA 2019-110826401-APN-DGA#ANMAT  
 Laboratorio DOSA S.A.

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, 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 el 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 la Pirfenidona (como la rifampicina) puede producir un marcado descenso de las concentraciones plasmáticas de Pirfenidona. Estos medicamentos deben evitarse en la medida de lo posible.

### **Fertilidad, Embarazo y Lactancia**

#### Embarazo

No hay datos relativos al uso de Pirfenidona en mujeres embarazadas. En animales, Pirfenidona y/o sus metabolitos atraviesan la placenta y pueden acumularse en el líquido amniótico.

En ratas que recibieron dosis altas ( $\geq 1000$ 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.

Farm. Juan Pablo Cattalini  
Director Técnico  
Laboratorio DOSA S.A.

Dra. Patricia E. Rutowicz

Apoderada  
IF 2019-110826401-APN-DGA#ANMAT  
Laboratorio DOSA S.A.

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 el medicamento para la madre.

### Fertilidad

No se han observado efectos perjudiciales para la fertilidad en los estudios preclínicos.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

FIBRIDONER® 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.

### **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 2403 mg/día, se observó un aumento estadísticamente significativo de los tumores uterinos. Los resultados de los estudios mecanísticos indican que la aparición de tumores uterinos está probablemente relacionada con un desequilibrio crónico de las hormonas sexuales mediadas por la dopamina que afecta a un mecanismo endocrino específico de la rata que no está presente en el ser humano.

Los estudios de toxicología para la reproducción han demostrado la ausencia de efectos adversos en la fertilidad de los machos y las hembras, así como en el desarrollo posnatal de las crías de las ratas, sin evidencias de teratogenicidad en ratas (1.000 mg/kg al día) ni en conejos (300 mg/kg al día). En animales, la Pirfenidona y/o sus metabolitos atraviesan la placenta y pueden acumularse en el líquido amniótico. En ratas que recibieron dosis altas ( $\geq 450$  mg/kg al día) se observó una prolongación del ciclo estrogénico y una elevada incidencia de ciclos irregulares. En ratas que recibieron dosis altas ( $\geq 1.000$  mg/kg al día) se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal. Los estudios realizados en ratas lactantes indican que la Pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche y pueden acumularse en ella.

Farm. Juan Pablo Cattalini  
Director Técnico  
Laboratorio DOSA S.A.

Dra. Patricia E. Rutowicz  
Apoderada  
IF 2019-110826401-APN-DGA#ANMAT  
Laboratorio DOSA S.A.



La 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, la 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.

### **Sobredosis**

Existe una experiencia clínica limitada con la sobredosis. Se administraron varias dosis de Pirfenidona hasta un total de 4.806 mg/día repartidos en tres tomas diarias 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 sobredosis, debe proporcionarse asistencia médica de apoyo, con vigilancia de los signos 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)4654-6648/4658-7777**

**Hospital Fernández: (011) 4808-2655/4801-7767**

**Optativamente otros centros de intoxicaciones.**

**Conservación:** Temperatura no mayor a 30°C, preservar de la luz, desde 15°C a 30°C.

### **PRESENTACIONES:**

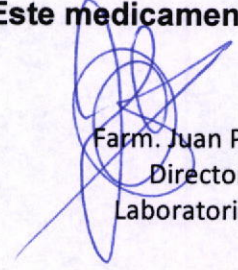
FIBRIDONER® Envase conteniendo 100, 200 360y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

**Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

**“Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha indicada en el**

  
Farm. Juan Pablo Cattalini  
Director Técnico  
Laboratorio DOSA S.A.

  
Dra. Patricia E. Rutowicz

Apoderada  
IF 2019-110826401-APN-DGA#ANMAT  
Laboratorio DOSA S.A.





**envase.”**

**“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.”**

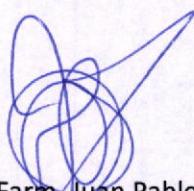
Elaborado en: Av. Brig. Juan Manuel de Rosas 2969, José León Suarez, San Martín, Provincia de Buenos Aires

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.695

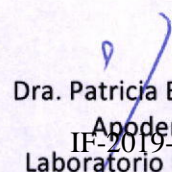
Fecha de última actualización: Septiembre 2019

Para:  
LABORATORIO  
**DOSA S.A.**

Girardot 1369 (C1427AKC) Ciudad de Buenos Aires  
Dirección Técnica: Juan Pablo Cattalini, Farmacéutico.



Farm. Juan Pablo Cattalini  
Director Técnico  
Laboratorio DOSA S.A.



Dra. Patricia E. Rutowicz  
ApoDERADA  
IF-2019-110826401-APN-DGA#ANMAT  
Laboratorio DOSA S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-67833209 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.05.06 16:25:17 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.05.06 16:26:14 -03:00

## INFORMACION PARA EL PACIENTE

### FIBRIDONER® PIRFENIDONA 200 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - VÍA ORAL

**Venta bajo receta archivada**

**Industria Argentina**

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

#### ¿Qué es FIBRIDONER®?

FIBRIDONER® es un medicamento que contiene el principio activo 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 FIBRIDONER®?

##### No tome FIBRIDONER®:

-si es alérgico a Pirfenidona o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

-si 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.

-si está tomando un medicamento llamado fluvoxamina (utilizado para tratar la depresión y el trastorno obsesivo compulsivo)

-si tiene una enfermedad hepática grave o terminal.

-si tiene una enfermedad renal grave o terminal que precise diálisis.

Si algo de lo anterior se cumple en su caso, no tome FIBRIDONER®. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

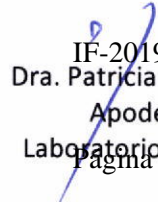
#### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de tomar FIBRIDONER®:

-Puede presentar una mayor sensibilidad a la luz solar (reacción de fotosensibilidad) cuando tome FIBRIDONER®.



Farm. Juan Pablo Cattalini  
Director Técnico  
Laboratorio DOSA S.A.



IF-2019-110826401-APN-DGA#ANMAT  
Dra. Patricia E. Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio DOSA S.A.  
Página 36 de 169



-Los antibióticos del grupo de las tetraciclinas (p. ej. doxiciclina), pueden aumentar su sensibilidad a la luz solar. Evite el sol (también las lámparas de rayos UVA) mientras esté tomando FIBRIDONER®. Utilice diariamente una crema de protección solar y cúbrase los brazos, las piernas y la cabeza para reducir la exposición a la luz solar.

- No debe tomar otros medicamentos, como antibióticos del grupo de las tetraciclinas (p. ej. doxiciclina), que pueden aumentar su sensibilidad a la luz solar.

-Informe si tiene problemas hepáticos de leves a moderados.

-Informe si tiene problemas renales.

-Informe si es fumador. El tabaco puede reducir el efecto de FIBRIDONER®.

- FIBRIDONER® puede causar mareo, cansancio y pérdida de peso

-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.

### Otros medicamentos

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

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


- enoxacina (un tipo de antibiótico)
- ciprofloxacino (un tipo de 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:

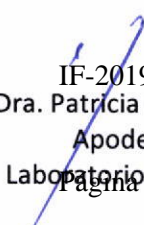
- omeprazol (utilizado en el tratamiento de trastornos como indigestión, enfermedad por reflujo esofágico)
- rifampicina (un tipo de antibiótico).

### 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.



Farm. Juan Pablo Cattalini  
Director Técnico  
Laboratorio DOSA S.A.



IF-2019-110826401-APN-DGA#ANMAT  
Dra. Patricia E. Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio DOSA S.A.



### ¿Cómo debo tomar FIBRIDONER®?

- Tome FIBRIDONER® exactamente como su médico le ha indicado.
- Su médico podrá modificar la dosis de FIBRIDONER® si fuera necesario.
- Tome 1 comprimido recubierto de FIBRIDONER® 4 veces al día (800 mg/día) desde el Día 1 al 7.
- Tome 2 comprimidos recubiertos de FIBRIDONER® 4 veces al día (1.600 mg/día) desde el Día 8 al 14.
- Tome 4 comprimidos recubiertos de FIBRIDONER® 3 veces al día (2.400 mg/día) a partir del Día 15 en adelante.
- La dosis diaria recomendada de FIBRIDONER® para los pacientes con FPI es de cuatro comprimidos de 200 mg tres veces al día con las comidas, o un total de 2.400 mg/día.
- Tome FIBRIDONER® junto con alimentos. Esto puede ayudarlo a reducir las náuseas y los mareos.

-El médico le ordenará ciertos estudios de laboratorio antes de iniciar el tratamiento con FIBRIDONER®.

-Si Ud. olvida tomar una dosis de FIBRIDONER®, tome la siguiente tan pronto como lo recuerde.

-**No** tome 2 dosis al mismo tiempo para compensar la dosis omitida.

- Si por cualquier motivo Ud. deja de tomar FIBRIDONER® 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 por cualquier motivo Ud se interrumpe la tomar FIBRIDONER® durante menos de 14 días consecutivos, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.

-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.


*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) 4654-6648/4658-7777.*

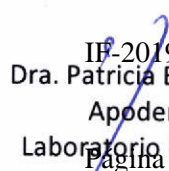
### ¿Qué debo evitar mientras estoy tomando FIBRIDONER®?

-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.

### ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de FIBRIDONER®?

  
Farm. Juan Pablo Cattalini  
Director Técnico  
Laboratorio DOSA S.A.

  
IF-2019-110826401-APN-DGA#ANMAT  
Dra. Patricia E. Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio DOSA S.A.  
Página 40 de 109





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, dificultad para respirar o sibilancias, los cuales son signos de angioedema, una reacción alérgica grave. Se trata de un efecto adverso poco frecuente.
- Si observa que tiene los ojos o la piel de color amarillo u orina oscura, y posiblemente acompañado por picazón de la piel, los cuales son signos de pruebas anormales de la función hepática. Se trata de efectos adversos raros.


FIBRIDONER® puede causar efectos adversos, tales como:

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

- reacciones cutáneas tras la exposición al sol o el uso de lámparas de rayos UVA
- sensación de malestar (náuseas)
- cansancio
- diarrea
- indigestión o pesadez de estómago
- pérdida del apetito
- dolor de cabeza.

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

- infecciones de la garganta o de las vías respiratorias que llegan a los pulmones y/o sinusitis
- infecciones de la vejiga
- pérdida de peso
- dificultad para dormir
- mareos
- somnolencia
- alteración del gusto
- sofocos
- dificultad respiratoria
- tos
- problemas de estómago, como reflujo ácido, vómitos, sensación de pesadez, dolor y molestias abdominales, ardor de estómago, estreñimiento y flatulencia
- los análisis de sangre pueden indicar elevación de las enzimas hepáticas
- problemas cutáneos como picor, irritación o enrojecimiento, sequedad, erupción
- dolor muscular, dolor de las articulaciones
- debilidad o falta de energía
- dolor torácico
- quemaduras solares.



Farm. Juan Pablo Cattalini  
Director Técnico  
Laboratorio DOSA S.A.

IF-2019-110826401-APN-DGA#ANMAT  
Dra. Patricia E. Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio DOSA S.A.



**Efectos adversos raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

• los resultados de las pruebas de los análisis de sangre pueden presentar disminución de los leucocitos.

**Conservación**

Temperatura no mayor a 30°C, preservar de la luz, desde 15°C a 30°C.

**Presentación**

Envase conteniendo 100, 200 360y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

**Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>  
o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234**

**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”**

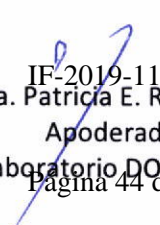
**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.  
No se lo recomiende a otras personas.”**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE  
SALUD  
CERTIFICADO N°: 56.695**

**Para: LABORATORIO DOSA S.A.**  
Girardot 1369, CABA  
Dirección Técnica: Juan Pablo Cattalini – Farmacéutico  
Elaborado en: Av. Brig. Juan Manuel de Rosas 2969, José León Suarez, San Martín, Provincia de Buenos Aires

Fecha de revisión: Septiembre 2019

  
Farm. Juan Pablo Cattalini  
Director Técnico  
Laboratorio DOSA S.A.

  
IF-2019-110826401-APN-DGA#ANMAT  
Dra. Patricia E. Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio DOSA S.A.  
Página 44 de 109



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2018-67833209 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.05.06 16:26:00 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.05.06 16:26:01 -03:00