



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-16846318-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-16846318-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES Argentina S.A. de S.C.I.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PIRDON / PIRFENIDONA, Forma farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / PIRFENIDONA 200 mg; aprobada por Certificado N° 59.421.

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 por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del 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 MICROSULES Argentina S.A. de S.C.I.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / PIRFENIDONA 200 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-32262728-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-32262900-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.421, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2023-16846318-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.04.15 00:27:37 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.15 00:27:41 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO PARA PACIENTES

PIRDON

PIRFENIDONA 200 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: oral

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

- Conserve esta información, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO
- Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otra persona.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en este prospecto

Contenido del prospecto:

1. Qué es Pirdon y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Pirdon
3. Cómo tomar Pirdon
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Pirdon
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿QUÉ ES PIRDON Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

PIRDON contiene el principio activo PIRFENIDONA y se utiliza para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada en adultos. La FPI es una enfermedad en la que los tejidos de los pulmones se hinchan y llenan de cicatrices a lo largo del tiempo, lo que hace que resulte

difícil respirar profundamente. En estas circunstancias, a los pulmones les cuesta funcionar correctamente. PIRDON ayuda a reducir las cicatrices y la hinchazón de los pulmones, y le ayuda a respirar mejor.

2.- INFORMACIÓN QUE USTED DEBE CONOCER ANTES DE USAR

PIRDON

NO TOME PIRDON si usted tiene alguna de las siguientes condiciones:

- Si es alérgico al principio activo Pirfenidona o a cualquiera de los demás componentes (excipientes) de este medicamento, informados en su composición, punto 6.
- 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 (sonido silbante que se produce al respirar).
- Si está tomando un medicamento llamado fluvoxamina (utilizado para tratar la depresión y el trastorno obsesivo compulsivo(TOC)).
- Si tiene una enfermedad hepática grave o terminal.
- Si tiene una enfermedad renal grave o terminal que precise diálisis.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS.

ANTES DE EMPEZAR A TOMAR PIRDON usted tiene que consultar a su médico. Tenga en cuenta que:

- Puede presentar una mayor sensibilidad a la luz solar (reacción de fotosensibilidad) cuando tome Pirdon. Evite el sol (también las lámparas de rayos UVA) mientras esté tomando Pirdon. 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.
- Debe informar a su médico si sufre problemas hepáticos leves o

moderados.

- Debe abstenerse de fumar antes y durante el tratamiento con Pirdon. El tabaco puede reducir el efecto de Pirdon.
- Pirdon puede causar mareo y cansancio. Tenga cuidado si tiene que realizar actividades que le exijan atención y coordinación.
- Pirdon puede causar pérdida de peso. Su médico le vigilará el peso mientras esté tomando este medicamento.
- Se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en asociación con el tratamiento de Pirdon. Deje de tomar Pirdon y busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves descritas en el punto 4.

Pirdon puede causar problemas graves de hígado. Algunos casos han sido mortales. Tendrá que hacerse un análisis de sangre antes de empezar a tomar Pirdon, una vez al mes durante los primeros 6 meses, y posteriormente cada 3 meses mientras esté tomando este medicamento, para comprobar el correcto funcionamiento de su hígado. Es importante que le hagan estos análisis de sangre.

Información importante sobre algunos de sus componentes

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

NIÑOS Y ADOLESCENTES.

- No administre Pirdon a niños y adolescentes menores de 18 años.

USO DE PIRDON CON OTROS MEDICAMENTOS

- Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos. Esto es especialmente importante si está tomando los siguientes medicamentos, ya que pueden alterar el efecto de PIRFENIDONA. Los siguientes medicamentos pueden aumentar los efectos secundarios de

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).

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de PIRFENIDONA:

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

TOMA DE PIRDON CON ALIMENTOS Y BEBIDAS

- Tome este medicamento durante o después de una comida para reducir el riesgo de efectos secundarios como náuseas y mareo.
- No beba jugo de pomelo mientras esté tomando este medicamento. El jugo de pomelo puede hacer que PIRFENIDONA no funcione correctamente.

EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD

- No tome este medicamento si está embarazada, está pensando en quedarse embarazada o cree que puede estarlo. No se conoce el riesgo para el feto.
- Si está amamantando a un hijo, hable con su médico antes de tomar PIRFENIDONA. No se sabe si PIRFENIDONA se excreta en la leche materna. Si está amamantando y necesita tomar PIRFENIDONA, su médico le explicará los riesgos y beneficios de tomar este medicamento durante la lactancia.

CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS Y USO DE MAQUINAS

- No conduzca ni maneje máquinas si se siente mareado o cansado después de tomar PIRDON.

3.-¿CÓMO TOMAR PIRDON?

Siga exactamente las instrucciones de administración de Pirdon que le indicó su médico; si tuviera dudas, consúltelo nuevamente.

Normalmente se le administrará este medicamento aumentando gradualmente la dosis de la siguiente forma:

Primera semana (días 1 a 7): un comprimido, cuatro veces al día (800 mg/día).

Segunda semana (días 8 a 14): dos comprimidos, cuatro veces al día (1.600 mg/día).

A partir de la tercera semana (a partir del día 15): cuatro comprimidos recubiertos, tres veces al día (2.400 mg/día).

*Los comprimidos recubiertos de **PIRDON*** deben tragarse enteros con agua, durante o después de una comida para reducir la posibilidad de náuseas y mareos. Si estos síntomas persisten, acuda a su médico.

REDUCCIÓN DE LA DOSIS POR EFECTOS SECUNDARIOS

Es posible que su médico deba reducir la dosis si se presentan efectos secundarios como problemas estomacales, reacciones cutáneas a la luz solar o a lámparas de rayos UVA, o cambios significativos en las enzimas hepáticas.

SI TOMA MAS PIRDON DE LA QUE DEBE

Acuda inmediatamente a su médico, o al departamento de urgencias del hospital más cercano si toma más comprimidos recubiertos de los que debiera, y **lleve consigo su medicación.**

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Optativamente otros centros de toxicología

SI OLVIDO TOMAR PIRDON

Si se olvida de tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde, pero dejando siempre un intervalo de, como mínimo, 6 horas entre dosis. **No tome una dosis doble** para compensar las dosis olvidadas. Cada dosis debe separarse por un intervalo de, como mínimo, 6 horas. No tome más comprimidos por día de los que corresponden a su dosis diaria recetada.

SI INTERRUMPE EL TRATAMIENTO CON PIRDON

No deje de tomar PIRDON salvo por indicación de su médico. Si por cualquier motivo deja de tomar PIRDON durante más de 14 días consecutivos, el médico reanudará su tratamiento con 1 comprimido recubierto 4 veces al día y lo aumentará gradualmente hasta 4 comprimidos recubiertos 3 veces al día.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4.-POSIBLES EVENTOS ADVERSOS.

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:

- presenta una reacción alérgica grave (hipersensibilidad), como hinchazón de la cara, los labios o la lengua, dificultad para respirar o sibilancias (que son las manifestaciones de un angioedema).
- no se siente bien, tiene los ojos o la piel de color amarillo u orina oscura, y posiblemente acompañado por picor de la piel, (ya que su bilirrubina y enzimas hepáticas podrían estar aumentadas), dolor en el lado superior derecho del área del estómago (abdomen), pérdida de apetito, sangrado o aparición de moratones más fácilmente de lo normal, o se siente cansado. Estos podrían ser signos de función hepática anormal y puede indicar daño

hepático, el cual es un efecto adverso poco frecuente de Pirdon.

- Si experimenta manchas rojizas sin relieve, o manchas circulares en el tronco, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos.

Estas erupciones cutáneas graves pueden ir precedidas de fiebre y síntomas similares a los de la gripe. Estos signos y síntomas pueden indicar síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.

Otros posibles efectos adversos son:

Informe a su médico inmediatamente si usted advierte cualquiera de los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes:

- infecciones de la garganta o de las vías respiratorias que llegan a los pulmones y/o sinusitis
- sensación de malestar (náuseas)
- problemas de estómago, como reflujo ácido, vómitos y estreñimiento
- diarrea
- indigestión o pesadez de estómago
- pérdida de peso
- disminución del apetito
- dificultad para dormir
- cansancio
- mareos
- dolor de cabeza
- dificultad para respirar
- tos
- dolor de las articulaciones

Efectos adversos frecuentes:

- infecciones de la vejiga

- somnolencia
- alteración del gusto
- sofocos
- problemas de estómago, como sensación de pesadez, dolor y molestias abdominales, ardor de estómago y flatulencia
- los análisis de sangre pueden indicar aumento de las enzimas hepáticas
- reacciones cutáneas tras la exposición al sol o el uso de lámparas de rayos UVA
- problemas cutáneos como picor, irritación o enrojecimiento, sequedad, erupción
- dolor muscular
- debilidad o falta de energía
- dolor torácico
- quemaduras solares.

Efectos adversos poco frecuentes

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

Comunicación de efectos adversos

Pirdon se encuentra bajo un PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS.

Ante posibles reacciones adversas, o ante cualquier inconveniente con el uso del producto, EL PACIENTE DEBE CONSULTAR A SU MEDICO.

Alternativamente, puede comunicarse con MICROSULES ARGENTINA S.A. al TE: 03327-452629 Int. 104 – 109 o con la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) al (011)-4340-0800 interno 1166, o al 0800-333-1234. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente también puede llenar la ficha de Efectos Adversos que está disponible en la página web de la A.N.M.A.T.

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp>

5.- CONSERVACIÓN DE PIRDON

Conservar en su envase original, en un lugar seco, a temperatura ambiente entre 15° y 30° C.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el blíster y en el estuche.

6.- INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:

Pirfenidona 200 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 52,17 mg, Croscarmelos sódica 20 mg, Polivinilpirrolidona K 30 8,55 mg, Estearato de magnesio 4,28 mg, Alcohol polivinílico 3,44 mg, Dióxido de titanio 2,15 mg, Polietilenglicol 3000 1,72 mg, Talco 1,29 mg

Presentación del medicamento

Envases conteniendo: 100, 200, 360 comprimidos recubiertos.

Envases con 500 comprimidos de uso exclusivo hospitalario.

“Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños”

**“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica”**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.421

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B1619IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Pcia. Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Fecha última revisión: ... / ... /



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-16846318 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.23 12:08:21 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.23 12:08:21 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD

PIRDON

PIRFENIDONA 200 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: oral

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Pirfenidona 200 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 52,17 mg, Croscarmelos sódica 20 mg, Polivinilpirrolidona K 30 8,55 mg, Estearato de magnesio 4,28 mg, Alcohol polivinílico 3,44 mg, Dióxido de titanio 2,15 mg, Polietilenglicol 3000 1,72 mg, Talco 1,29 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Terapia Inmunosupresora; Código ATC: L04AX05

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

La FPI es una enfermedad pulmonar fibrótica e inflamatoria crónica que se ve afectada por la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias, entre ellas el

factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-1 beta (IL-1 β), habiéndose demostrado que Pirfenidona reduce la acumulación de células 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).

FARMACOCINÉTICA

Absorción

La administración de los comprimidos de Pirfenidona con alimentos reduce considerablemente la Cmax (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 800 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. En comparación con el estado de ayuno, la administración con alimentos de comprimidos redujo la Cmax de Pirfenidona. 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 Piridon 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 $\mu\text{g/ml}$). El volumen de distribución medio aparente por vía oral en estado de equilibrio es de aproximadamente 70 litros, lo que indica que la distribución de Pirfenidona en los tejidos es modesta.

Biotransformación

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

Eliminación

El clearance de Pirfenidona por vía oral parece ser modestamente saturable. En un estudio de dosis múltiples y determinación de dosis realizada en adultos sanos de más edad, se administraron dosis de entre 267 mg y 1.335 mg tres veces al día y el clearance medio disminuyó en casi el 25% por encima de una dosis de 800 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 800 mg de Pirfenidona (4 comprimidos de 200 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. 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 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. 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 ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) o enfermedad renal terminal que requiere diálisis.

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

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, 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, pifrenidona 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 pifrenidona o sus metabolitos se excretan en la leche y pueden acumularse en ella.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Pirdon 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 12 comprimidos al día durante un período de 14 días de la forma siguiente:

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

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

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

La dosis diaria de mantenimiento recomendada de cuatro comprimidos de 200 mg tres veces al día con alimentos, 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 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:

Si el paciente experimenta intolerancia al tratamiento debido a reacciones adversas gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de Pirfenidona a 1-3 comprimidos 2 ó 3 veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según el paciente la tolere. 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 de leve a moderada por fotosensibilidad, se le debe recordar utilizar diariamente crema de protección solar y evitar la exposición al sol. Se puede reducir la dosis de Pirfenidona a 3 comprimidos diarios (1 comprimido tres veces al día). Si persiste la erupción cutánea al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con Pirfenidona durante 15 días y volver a aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de la misma forma que se hizo en el período inicial de incremento de la dosis.

Si el paciente experimenta una reacción o erupción cutánea intensa por fotosensibilidad, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico. Una vez que remita la erupción cutánea, podrá reanudar el tratamiento con Pirfenidona y aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada siguiendo las indicaciones del médico.

Función hepática:

En el caso de que se produzca una marcada elevación de las enzimas alanino y/o aspartato aminotransferasas (ALT/AST) con o sin elevación de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de Pirfenidona o suspender el tratamiento siguiendo las indicaciones dadas en Advertencias.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática 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.

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.

Población pediátrica

No se debe usar Pirfenidona en la población pediátrica para la indicación de FPI ya que no ha sido estudiada la eficacia y seguridad en niños.

Forma de administración

Pirfenidona se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua y con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes indicados en

su composición

Antecedentes de angioedema con Pirfenidona

Uso concomitante de fluvoxamina

Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal

Insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) o enfermedad renal terminal que precise diálisis

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Función hepática

Se ha observado frecuentemente un aumento de las transaminasas en pacientes tratados con Pirdon. Se debe monitorizar la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con Pirdon, a intervalos mensuales durante los primeros 6 meses y posteriormente cada 3 meses.

Si el paciente presenta un aumento de las transaminasas entre > 3 y < 5 veces el LSN sin aumento de la bilirrubina y sin signos y síntomas de daño hepático inducido por el fármaco después de iniciar el tratamiento con Pirdon, 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 Pirdon. Cuando las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo gradualmente la dosis de Pirdon hasta alcanzar la dosis diaria recomendada si es que el paciente la tolera.

Daño hepático inducido por el fármaco

Con poca frecuencia, los aumentos de la AST y la ALT 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.

Además de la monitorización habitual recomendada de la función hepática, se debe realizar con inmediatez una evaluación clínica y monitorización de la función hepática en pacientes que muestren síntomas que puedan indicar daño

hepático, como fatiga, anorexia, molestias en hipocondrio derecho, coluria o ictericia.

Si el paciente presenta aumentos de las transaminasas entre > 3 y < 5 veces el LSN, acompañadas de hiperbilirrubinemia, o signos clínicos y síntomas indicativos de daño hepático, se debe suspender el tratamiento con Pirdon de forma permanente y no volver a reanudarlo en ese paciente.

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

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (es decir, clase B de Child-Pugh), la exposición a Pirfenidona aumentó un 60%. Se recomienda precaución cuando se la administre 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 CYP1A2.

Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad

Durante el tratamiento con Pirfenidona se debe evitar o reducir al mínimo la exposición directa al sol (y a lámparas de rayos UVA). Se debe indicar a los pacientes que usen diariamente cremas de protección solar y ropa que les proteja de la exposición al sol, y que eviten otros medicamentos que se sabe que causan fotosensibilidad. El paciente debe informar al médico si presenta síntomas de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad. Las reacciones graves de fotosensibilidad son poco frecuentes. En los casos leves o graves de reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad, es posible que haya que ajustar la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento.

Reacciones cutáneas graves

El síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden poner en riesgo la vida o ser mortales, se han notificado después

de la comercialización en asociación con el tratamiento con Pirdon. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, Pirdon debe retirarse inmediatamente. Si el paciente ha desarrollado SJS o NET con el uso de Pirdon, el tratamiento con Pirdon no debe reiniciarse y debe suspenderse permanentemente.

Angioedema/Anafilaxia

Se han recibido notificaciones de angioedema (algunas graves), como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que pueden estar asociadas con dificultad para respirar o respiración sibilante, relacionadas con el uso de Pirfenidona tras la comercialización. Por lo tanto, los pacientes que desarrollen signos o síntomas de angioedema tras la administración de Pirfenidona deben suspender inmediatamente el tratamiento. Los pacientes con angioedema se deben tratar de acuerdo con las normas asistenciales.

Mareos

Se han descrito mareos en pacientes tratados con Pirfenidona. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación. En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes que experimentaron mareos tuvieron un único episodio, y la mayoría de esos episodios se resolvieron, con una mediana de duración de 22 días. Si los mareos no mejoran o se hacen más intensos, es posible que haya que ajustar la dosis o incluso interrumpir el tratamiento.

Cansancio

Se ha descrito cansancio en pacientes tratados con Pirfenidona. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación.

Pérdida de peso

Se ha descrito pérdida de peso en pacientes tratados con Pirfenidona. El médico debe vigilar el peso del paciente y, cuando lo considere oportuno, recomendarle que aumente la ingesta calórica si considera que la pérdida de peso tiene relevancia clínica.

Hiponatremia

Se ha descrito hiponatremia en pacientes tratados con Pirdon. 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.

Información importante sobre algunos de sus componentes

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

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 p 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 contraindicada 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 clearance de Pirfenidona. Durante el tratamiento con Pirfenidona deben evitarse también otros tratamientos inhibidores tanto de CYP1A2 como de una o más de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo

de Pirfenidona (como CYP2C9, 2C19 y 2D6).

Extrapolaciones *in vitro* e *in vivo* indican que los inhibidores potentes y selectivos de CYP1A2 (p. ej. enoxacina) tienen potencial para aumentar la exposición a Pirfenidona en aproximadamente 2 a 4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de Pirfenidona con un inhibidor potente y selectivo de CYP1A2, la dosis de Pirfenidona debe reducirse a 800 mg al día. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados por si aparecieran reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con Pirfenidona y de ser necesario suspenda el tratamiento.

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 1.600 mg 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).

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 clearance del medicamento y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Pirfenidona se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP1A2, como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el tabaco y la posible inducción de CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes

que dejen de tomar inhibidores potentes del CYP1A2 y que no fumen antes ni durante el tratamiento con Pirfenidona.

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

La administración simultánea de otros medicamentos que actúan como inductores potentes tanto de CYP1A2 como de las otras isoenzimas CYP que intervienen en el metabolismo de Pirfenidona (como rifampicina) puede producir un marcado descenso de las concentraciones plasmáticas de Pirfenidona. 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 (≥ 1.000 mg/kg al día), se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Pirfenidona durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si Pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción de Pirfenidona o sus metabolitos en la leche y la posible acumulación de Pirfenidona o sus metabolitos en la leche. No se puede excluir 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.

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.

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%), 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 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 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 hepato biliares	
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
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Artralgia
Frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Cansancio

Frecuentes	Astenia, dolor torácico no cardíaco
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	Quemaduras solares

1. Identificado a través de farmacovigilancia poscomercialización
2. Casos de daño hepático grave inducido por el fármaco, incluidos casos con desenlace mortal, se han identificado a través de farmacovigilancia poscomercialización (ver Contrindicaciones y Advertencias).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Disminución del apetito

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

Comunicación de efectos adversos

Piridon se encuentra bajo un PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS.

Ante posibles reacciones adversas, o ante cualquier inconveniente con el uso del producto, EL PACIENTE DEBE CONSULTAR A SU MEDICO.

Alternativamente, puede comunicarse con MICROSULES ARGENTINA S.A. al TE: 03327-452629 Int. 104 – 109 o con la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) al (011)-4340-0800 interno 1166, o al 0800-333-1234. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente también puede llenar la ficha de Efectos Adversos que está disponible en la página web de la A.N.M.A.T.

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp>

SOBREDOSIFICACIÓN

Existe una experiencia clínica limitada con las sobredosis. Se administraron varias dosis de Pirfenidona hasta una dosis total de 4.800 mg/día al día a voluntarios adultos sanos. Las reacciones adversas fueron leves, transitorias y compatibles con las reacciones adversas observadas con más frecuencia con

Pirfenidona.

Si se sospecha una sobredosis, debe proporcionarse asistencia médica de apoyo, con vigilancia de las constantes vitales y una estrecha observación de la situación clínica del paciente.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Optativamente otros centros de toxicología

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Conservar en su envase original, en un lugar seco, a temperatura ambiente entre 15° y 30° C.

Presentación del producto:

Envases con 100, 200, 360 y 500 comprimidos recubiertos. La última es de Uso Hospitalario Exclusivo.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.421

Director Técnico: Gabriel Saez, Farmacéutico

Laboratorio Microsules Argentina S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36.5 – Garín, Provincia de Buenos Aires

(B1619IEA) Tel: 03327-45-2629

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-16846318 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.23 12:08:11 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.23 12:08:12 -03:00