



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

Disposición

Número: DI-2020-8568-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 17 de Noviembre de 2020

Referencia: 1-0047-2000-000372-17-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000372-17-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO DOSA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en REPÚBLICA ARGENTINA .

Que las actividades de elaboración, importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que el artículo 15 del mencionado Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) autoriza el reenvasamiento de productos importados a granel siempre que el fraccionamiento se realice en laboratorios con arreglo a las normas vigentes.

Que en ese contexto, la Resolución de la ex Secretaría de Políticas de Salud y Regulación Sanitaria N° 34/95 establece que las solicitudes de inscripción al registro de especialidades medicinales o farmacéuticas, cuya importación se realizará a partir del producto semielaborado o producto a granel deberán tramitarse de acuerdo a lo establecido en el artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que de lo expuesto se desprende que la solicitud de inscripción efectuada encuadra en el supuesto previsto en el artículo 3° de la citada Resolución N° 34/95, debiendo tramitarse de acuerdo con el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO DOSA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial PIRFENIDONA DOSA y nombre/s genérico/s PIRFENIDONA, la que será elaborada en REPÚBLICA ARGENTINA, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO DOSA S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 16/10/2020 13:01:38, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 16/10/2020 13:01:38, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 16/10/2020 13:01:38, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 16/10/2020 13:01:38.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO DOSA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión

de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 16/10/2020 13:01:38 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000372-17-7

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.11.17 13:42:28 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.17 13:42:31 -03:00

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

Pirfenidona Dosa
Pirfenidona 801 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

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.

1- ¿Cuáles son los ingredientes de los comprimidos recubiertos de Pirfenidona Dosa?

Cada comprimido recubierto contiene

Pirfenidona 801,0 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, Povidona K30, Estearato de magnesio, Opadry II 85G28725, c.s.

Composición del Opadry II 85G28725: Dióxido de titanio, alcohol polivinílico, lecitina de soja, polietilenglicol, talco.

2- ¿Qué es Pirfenidona Dosa?

Pirfenidona Dosa 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.

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. La Pirfenidona ayuda a reducir las cicatrices y la hinchazón de los pulmones, y le ayuda a respirar mejor.

3- ¿Qué necesito saber antes de empezar a tomar Pirfenidona Dosa?

No tome Pirfenidona Dosa si:

- Es alérgico a Pirfenidona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Ha presentado previamente con el uso de Pirfenidona 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) que pueden constituir un cuadro llamado angioedema.

- Está tomando un medicamento llamado fluvoxamina (utilizado para tratar la depresión o el trastorno obsesivo compulsivo).
- Tiene una enfermedad hepática grave o terminal.
- Tiene una enfermedad renal grave o terminal que precise diálisis.

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

4- ¿Qué debo informar a mi médico antes de empezar a tomar Pirfenidona Dosa?

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de tomar Pirfenidona Dosa:

- Puede presentar una mayor sensibilidad a la luz solar (reacción de fotosensibilidad) cuando tome Pirfenidona Dosa. Evite el sol y también las lámparas de rayos ultravioletas A (UVA) mientras esté tomando Pirfenidona Dosa. Utilice diariamente algún tipo de protector solar sobre su piel 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 renales.
- Debe informar a su médico si sufre problemas hepáticos leves o moderados.
- Debe abstenerse de fumar antes y durante el tratamiento con Pirfenidona Dosa. El tabaco puede reducir el efecto de Pirfenidona Dosa.
- Pirfenidona Dosa puede causar mareo y cansancio. Tenga cuidado si tiene que realizar actividades que le exijan atención y coordinación.
- Pirfenidona Dosa puede causar pérdida de peso. Su médico controlará su peso mientras esté tomando este medicamento.

Su médico le indicará realizarse un análisis de sangre antes de empezar a tomar Pirfenidona Dosa, 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 esos análisis de sangre periódicamente durante todo el tiempo que esté tomando Pirfenidona Dosa.

Niños y adolescentes

No administre Pirfenidona Dosa a niños y adolescentes menores de 18 años.

Embarazo y lactancia

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Pirfenidona Dosa si está embarazada, está pensando quedar embarazada o cree que puede estarlo, ya que no se conocen los riesgos potenciales para el feto. Consulte a su médico si está embarazada o planea estarlo.

Si está amamantando o tiene previsto amamantar consulte con su médico antes de tomar Pirfenidona Dosa. Se desconoce si la Pirfenidona es excretada en la leche materna. Si está amamantando y necesita tomar Pirfenidona Dosa, su médico le explicará los riesgos y beneficios de tomar este medicamento durante la lactancia.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

No lleve a cabo tareas peligrosas (como manejar maquinarias o vehículos, trepar en alturas, etc.) si se siente mareado o cansado después de tomar Pirfenidona Dosa.

¿Puedo tomar Pirfenidona Dosa con otros medicamentos?

Informe a su médico si está utilizando, o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento incluso los adquiridos sin receta médica, vitaminas, y suplementos a base de hierbas.

Esto es especialmente importante si está tomando los siguientes medicamentos, ya que pueden alterar el efecto de la Pirfenidona.

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

- Enoxacina, ciprofloxacina (tipos de antibióticos).
- Amiodarona o propafenona (utilizadas para el tratamiento de algunas alteraciones del ritmo del corazón).
- Fluvoxamina (utilizada para el tratamiento de la depresión y del trastorno obsesivo compulsivo).

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de la Pirfenidona:

- Omeprazol (utilizado en el tratamiento de trastornos como acidez de estómago, enfermedad por reflujo del contenido del estómago al esófago, úlceras o inflamación del estómago y duodeno).
- Rifampicina (un tipo de antibiótico).

Consulte a su médico antes de tomar cualquier otro medicamento.

Toma de Pirfenidona Dosa con alimentos y bebidas

No beba jugo de pomelo mientras esté tomando este medicamento. El jugo de pomelo puede hacer que la Pirfenidona no funcione correctamente.

5- ¿Cómo debo tomar Pirfenidona Dosa?

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

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

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

- Durante los primeros 7 días, una unidad posológica de 200 mg de Pirfenidona, administrada cuatro veces al día (800 mg/día), o una unidad posológica de 267 mg de Pirfenidona administrada tres veces al día (801 mg/día).
- Entre los días 8 y 14, dos unidades posológicas de 200 mg de Pirfenidona, administrada cuatro veces al día (1600 mg/día), o dos unidades posológicas de 267 mg de Pirfenidona administrada tres veces al día (1.602 mg/día).
- A partir del día 15, un comprimido de Pirfenidona Dosa (801 mg de Pirfenidona) administrado tres veces al día (2403 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada de Pirfenidona para los pacientes con FPI es de un comprimido recubierto de Pirfenidona Dosa administrado tres veces por día con alimentos (en total 3 comprimidos recubiertos por día de Pirfenidona Dosa, una dosis total de 2403 mg/día).

Trague los comprimidos enteros con agua, durante o después de una comida para reducir el riesgo de efectos secundarios como náuseas y mareo. Si los síntomas persisten, acuda a su médico.

Es posible que su médico decida reducir la dosis si presenta efectos secundarios como problemas de estómago, reacciones cutáneas a la luz solar o a lámparas de rayos UVA, o cambios significativos en los análisis de sangre que muestran el funcionamiento del hígado.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Ante la eventualidad de haber tomado una dosis mayor a la que debiera de Pirfenidona Dosa contacte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con un Centro de Toxicología, en especial:

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666/2247

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna): Tel: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas: Tel: (011)4654-6648/4658-7777

Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

Si olvidó tomar Pirfenidona Dosa

Si se olvida de tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde, pero dejando siempre un intervalo de 3 horas como mínimo entre dosis.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Pirfenidona Dosa

No deje de tomar Pirfenidona Dosa salvo por indicación de su médico. Si por cualquier motivo deja de tomar Pirfenidona Dosa durante más de 14 días consecutivos, el médico reanudará su tratamiento con una unidad posológica de 200 mg de Pirfenidona administrada cuatro veces al día, o 267 mg 3 veces al día, y lo aumentará gradualmente hasta un comprimido de Pirfenidona Dosa (801 mg de Pirfenidona) administrado tres veces al día.

6- ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Pirfenidona Dosa?

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

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información para el paciente, informe a su médico.

Deje de tomar Pirfenidona Dosa e informe a su médico inmediatamente si:

- Experimenta hinchazón de la cara, los labios o la lengua, picazón, ronchas, dificultad para respirar o sibilancias, o sensación de desmayo, los cuales son signos de angioedema, una reacción alérgica grave o anafilaxia.
- No se siente bien, 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.

Otros posibles efectos adversos son:

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

- reacciones en la piel tras la exposición al sol o el uso de lámparas de rayos UVA.
- 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 o de las vías urinarias.
- 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, constipación y flatulencia.
- los análisis de sangre pueden indicar elevación de las enzimas hepáticas.
- problemas en la piel como picazón, irritación o enrojecimiento, sequedad o erupción.
- dolor muscular, dolor de las articulaciones.
- debilidad o falta de energía.
- dolor en el tórax.
- quemaduras solares.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

- los resultados de las pruebas de los análisis de sangre pueden presentar disminución de los leucocitos (un tipo de células de la sangre encargadas de la defensa frente a infecciones).

7- Conservación

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15° y 30°C.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha indicada en el envase.

8- Presentación

Se presenta en estuches conteniendo 90 comprimidos recubiertos.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>

o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

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

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°:.....**

Laboratorio Dosa S.A.
Girardot 1367/69/73, CABA.
Director Técnico: Farm. Juan Pablo Cattalini
Elaborado en: Av. Brig. Juan Manuel de Rosas 2969, José León Suarez, San Martín, Prov.
de Buenos Aires

Fecha última revisión: octubre 2020



RUTOWICZ Patricia Elsa
CUIL 27180974925



CATTALINI Juan Pablo
CUIL 20329079210



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

Pirfenidona Dosa
Pirfenidona 801 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Pirfenidona Dosa se encuentra bajo un plan de gestión de riesgos

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Pirfenidona	801,0 mg
Lactosa monohidrato	230,3 mg
Croscarmelosa sódica	80,1 mg
Povidona K30	24,0 mg
Estearato de magnesio	6,0 mg
Opadry II 85G28725*	8,01 mg

*Composición del Opadry II 85G28725: Dióxido de titanio 1,64 mg, alcohol polivinílico 3,52 mg, lecitina de soja 0,25 mg, polietilenglicol 1,00 mg, talco 1,60 mg.

ACCIÓN TERAPEUTICA

Inmunosupresor. Código ATC: L04AX05.

INDICACIONES

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

El mecanismo de acción de Pirfenidona no se conoce bien todavía. Sin embargo, los datos disponibles indican que 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-alfa) y la interleucina-1 beta (IL-1beta), 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, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).

Farmacocinética

Absorción

La administración de Pirfenidona con alimentos reduce considerablemente la concentración plasmática máxima (C_{máx}) en un 50% y tiene un efecto menor en el área

bajo la curva (ABC) que cuando se administra en ayunas. Tras la administración oral de una dosis única de 801 mg a voluntarios adultos sanos de más edad (50-66 años) en condiciones posprandiales, la velocidad de absorción de Pirfenidona disminuye, mientras que el ABC en condiciones posprandiales es aproximadamente igual al 80-85% del ABC en ayunas.

No se observan diferencias significativas en los parámetros de absorción entre el comprimido de 801 mg comparado con tres cápsulas de 267 mg en estado de ayunas. El efecto de los alimentos en el ABC oral de Pirfenidona es coherente entre las formulaciones de comprimidos y cápsulas. En comparación con el estado de ayuno, la administración con alimentos de cualquiera de las formulaciones reduce la $C_{máx}$ de Pirfenidona.

La incidencia de acontecimientos adversos (náuseas y mareos) es menor en los sujetos en condiciones posprandiales que en el grupo en ayunas. Por consiguiente, se recomienda la administración de Pirfenidona con alimentos para reducir la incidencia de náuseas y mareos.

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

Distribución

Pirfenidona se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina sérica. El porcentaje medio total de unión varía entre el 50% y el 58% en las concentraciones observadas en estudios clínicos publicados (entre 1 y 100 mcg/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. Según estudios in vitro publicados, se indica cierta actividad farmacológicamente relevante del metabolito principal (5-carboxi-pirfenidona), en concentraciones muy por encima de las concentraciones plasmáticas máximas en pacientes con FPI. Esto podría ser clínicamente relevante en pacientes con insuficiencia renal moderada, en los que la exposición a 5-carboxi-pirfenidona está aumentada.

Eliminación

El aclaramiento de Pirfenidona por vía oral parece ser modestamente saturable. Cuando se administran dosis de entre 267 mg y 1335 mg tres veces al día el aclaramiento medio disminuye 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 vida media de eliminación aparente terminal es 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% de lo que se recupera), excretándose intacta en la orina menos del 1% de Pirfenidona.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Se observa un aumento medio del 60% en la exposición a Pirfenidona después de administrar una dosis única de 801 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) en comparación con la exposición en sujetos con función hepática normal. Pirfenidona debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada y se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido del CYP1A2. Pirfenidona está contraindicado en la insuficiencia hepática grave y en la enfermedad hepática terminal.

Insuficiencia renal

No se observan diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de Pirfenidona en sujetos con insuficiencia renal leve a grave, con respecto a los sujetos con función renal normal. El compuesto original se metaboliza predominantemente a 5-carboxi-Pirfenidona. El ABC (0-inf) media (DE) de 5-carboxi-Pirfenidona fue significativamente mayor en los grupos con insuficiencia renal moderada ($p=0,009$) y grave ($p < 0,0001$) que en el grupo con función normal; 100 (26,3) mg*h/l comparado con 28,7 (4,99) mg*h/l respectivamente.

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 (*clearance* de creatinina < 30 ml /min) o enfermedad renal terminal que requiere diálisis.

No se evidencian efectos clínicamente relevantes de la edad, el género o el tamaño corporal en la farmacocinética de Pirfenidona en sujetos sanos o con insuficiencia renal, y en un estudio en pacientes con FPI.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos presentes en la literatura 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 presentes en la literatura 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 hembra que recibieron 1500 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 presentes en la literatura 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 (1000 mg/kg al día) ni en conejos (300 mg/kg al día). En animales, Pirfenidona y/o sus metabolitos atraviesan la placenta y pueden acumularse en el líquido amniótico. En ratas que recibieron dosis altas (≥ 450 mg/kg al día) se observó una prolongación del ciclo estrogénico y una elevada incidencia de ciclos irregulares. En ratas que recibieron dosis altas (≥ 1000 mg/kg al día) se prolongó la gestación y se redujo la viabilidad fetal. Los estudios realizados en ratas lactantes presentes en la literatura indican que Pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche y pueden acumularse en ella.

Pirfenidona no mostró indicios de actividad mutagénica o genotóxica en la batería habitual de pruebas y cuando se evaluó bajo exposición de luz UV no fue mutagénica. Cuando se evaluó bajo exposición UV, Pirfenidona dio positivo en un ensayo fotoclastogénico realizado en células de pulmón de hámster chino.

En cobayos 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser indicado 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 2403 mg/día durante un período de 14 días de la forma siguiente:

Días de tratamiento	Dosificación
Días 1 al 7	Una unidad posológica de 200 mg de Pirfenidona, administrada cuatro veces al día (800 mg/día), o una unidad posológica de 267 mg de Pirfenidona administrada tres veces al día (801 mg/día)
Días 8 al 14	Dos unidades posológicas de 200 mg de Pirfenidona, administrada cuatro veces al día (1600 mg/día), o dos unidades posológicas de 267 mg de Pirfenidona administrada tres veces al día (1.602 mg/día)
A partir del Día 15	1 comprimido de Pirfenidona Dosa (801 mg de Pirfenidona) administrado tres veces al día (2403 mg/día)

La dosis diaria de mantenimiento recomendada de Pirfenidona para los pacientes con FPI es de un comprimido recubierto de Pirfenidona Dosa administrado tres veces por día con alimentos (en total 3 comprimidos recubiertos por día de Pirfenidona Dosa, una dosis total de 2403 mg/día).

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2403 mg/día.

Los pacientes que interrumpan 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 efectos secundarios gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de Pirfenidona a 1-2 unidades posológicas de 200 mg de Pirfenidona 3 a 4 veces al día o

267 mg dos o tres veces al día, con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según el paciente la vaya tolerando. Si los síntomas persisten, es posible que haya que indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante 1 a 2 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 la recomendación de utilizar diariamente algún producto tópico que brinde protección solar y evitar la exposición al sol (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO”). Se puede reducir la dosis a 800 mg al día. Si persiste la erupción cutánea al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento 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 (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO”). Una vez que remita la erupción cutánea, podrá reanudar el tratamiento 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 referidas en “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO”.

Uso en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años 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 (ver “CONTRAINDICACIONES”, “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS-Farmacocinética”).

Pacientes con 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 (*clearance* de creatinina 30-50 ml/min). No se recomienda el tratamiento con Pirfenidona en pacientes con insuficiencia renal grave (*clearance* de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis (ver “CONTRAINDICACIONES” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS-Farmacocinética”).

Modo de administración

Pirfenidona Dosa debe administrarse por vía oral. Los comprimidos de Pirfenidona Dosa deben tragarse enteros, con agua y con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a Pirfenidona o algunos de los excipientes de Pirfenidona Dosa.

- Antecedentes de angioedema con Pirfenidona (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO”).
- Uso concomitante de fluvoxamina (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).
- Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal (ver “POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN” y “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO”).
- Insuficiencia renal grave (*clearance* de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis (ver “POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN”).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Reacciones 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 ultravioletas A (UVA). Se debe indicar a los pacientes que usen diariamente productos tópicos que brinden protección solar y ropa que 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 (ver “POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN”).

Angioedema/Anafilaxia

Se han recibido notificaciones de angioedema (algunas graves), manifestadas como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que pueden estar asociadas con dificultad para respirar o respiración sibilante, relacionadas con el uso de Pirfenidona tras la comercialización. También se han recibido notificaciones de reacciones anafilácticas. Por lo tanto, los pacientes que desarrollen signos o síntomas de angioedema tras la administración de Pirfenidona deben suspender inmediatamente el tratamiento. Los pacientes con angioedema o reacciones alérgicas graves se deben tratar de acuerdo con las normas asistenciales. Pirfenidona no se debe utilizar en pacientes con antecedentes de angioedema o hipersensibilidad debidos a Pirfenidona (ver “CONTRAINDICACIONES”).

Mareos

Según estudios publicados, 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. La mayoría de los pacientes que experimentaron mareos tuvieron un único episodio y la mayoría de esos episodios se resolvieron con una mediana de duración de 22 días. Si los mareos no mejoran o se hacen más intensos, es posible que haya que ajustar la dosis o incluso interrumpir el tratamiento con Pirfenidona.

Cansancio

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

Pérdida de peso

Se ha descrito pérdida de peso en pacientes tratados con Pirfenidona (ver “REACCIONES ADVERSAS”). 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.

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

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) multiplica por cuatro la exposición a Pirfenidona en pacientes no fumadores. Pirfenidona está contraindicado en pacientes que estén tomando también fluvoxamina (ver “CONTRAINDICACIONES”). 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 (por ejemplo, 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 (una unidad posológica de 200 mg de Pirfenidona cuatro veces al día, o una unidad posológica de 267 mg de Pirfenidona tres veces al día). Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados por si aparecieran reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con Pirfenidona y suspender este 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 Pirfenidona debe reducirse a 1600 mg al día (dos unidades posológicas de 200 mg de Pirfenidona cuatro veces al día, o dos unidades posológicas de 267 mg de Pirfenidona administrada tres veces al día). Pirfenidona debe utilizarse con precaución también cuando se utiliza ciprofloxacino 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 (por ejemplo: 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 (por ejemplo: amiodarona, fluconazol), 2C19 (por ejemplo: cloranfenicol) y 2D6 (por ejemplo: fluoxetina, paroxetina).

Tabaco e inductores de CYP1A2

Al evaluar 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 Dosa.

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

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

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

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

En ratas que recibieron dosis altas (≥ 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 (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”). No se puede excluir un riesgo para el lactante.

Se tiene que tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Pirfenidona, tras sopesar el beneficio de la lactancia para el niño frente al beneficio del tratamiento con el medicamento para la madre.

Fertilidad

No se han observado efectos perjudiciales para la fertilidad según los estudios preclínicos publicados (ver “Datos preclínicos sobre seguridad”).

Población pediátrica

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

Función hepática y pacientes con insuficiencia hepática

Según estudios publicados, se han descrito elevaciones de la ALT y AST más de tres veces por encima del límite superior de normal (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 Pirfenidona, 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 Pirfenidona 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 Pirfenidona se debe suspender cualquier medicamento que pueda interferir con este fármaco, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está médicamente indicado, se debe reducir o interrumpir la dosis de Pirfenidona. Cuando las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo gradualmente la dosis de Pirfenidona hasta alcanzar la dosis diaria recomendada si es que el paciente la tolera.

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

Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas > 5 veces por encima del LSN, acompañadas o no de síntomas o hiperbilirrubinemia, se debe suspender el tratamiento con Pirfenidona y no volver a reanudarlos en ese paciente.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (es decir, clase B de Child-Pugh), la exposición a Pirfenidona aumenta un 60%. Se recomienda precaución cuando se administre Pirfenidona a pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática leve o moderada (es decir, clases A y B de Child-Pugh) debido a la posibilidad de una mayor exposición a este medicamento. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2. Pirfenidona no se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática grave, por lo que no se recomienda su administración a esos pacientes (ver “CONTRAINDICACIONES”).

Pacientes con insuficiencia renal

Pirfenidona debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min). No se recomienda el tratamiento con Pirfenidona en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis.

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.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en pacientes tratados con Pirfenidona a la dosis de 2403 mg/día frente a los que recibieron 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%).

En la Tabla 1 se recogen las reacciones adversas notificadas con una frecuencia igual o superior al 2% en pacientes que recibieron Pirfenidona a la dosis recomendada de 2403 mg/día en los estudios clínicos publicados. Las reacciones adversas de la experiencia poscomercialización aparecen también listadas en la Tabla 1. Las reacciones adversas se ordenan por la clasificación de órganos y sistemas y con las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$).

Tabla 1 Reacciones adversas ordenadas por frecuencia y clasificación de órganos del sistema MedDRA	
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección de las vías respiratorias altas; infección de las vías urinarias
Trastornos de la sangre y sistema linfático	
Raros:	Agranulocitosis ¹
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes:	Angioedema ¹
Frecuencia no conocida	Anafilaxia ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Pérdida de peso, pérdida de apetito
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea
Frecuentes:	Mareo, somnolencia, disgeusia, letargo
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Disnea, tos, tos productiva
Trastornos gastrointestinales	
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, constipación, flatulencia
Trastornos hepatobiliares	
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 ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Reacción o erupción cutánea por fotosensibilidad
Frecuentes:	Prurito, eritema, sequedad de piel, erupción eritematosa, erupción macular, erupción prurítica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Mialgia, artralgia
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 post - comercialización.

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia clínica respecto de la sobredosificación es limitada. Se administraron varias dosis de Pirfenidona hasta un total de 4806 mg/día en forma de seis cápsulas de 267 mg tres veces al día a voluntarios adultos sanos durante un período de aumento gradual de la dosis de 12 días. Las reacciones adversas fueron leves, transitorias y compatibles con las reacciones adversas observadas con más frecuencia con Pirfenidona.

En caso de sospecha de sobredosis, debería proporcionarse atención médica adecuada de apoyo, lo que incluye el monitoreo de signos vitales y la observación del estado clínico del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666/2247

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna): Tel: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas: Tel: (011)4654-6648/4658-7777

Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15° y 30°C.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

PRESENTACIÓN

Se presenta en estuches conteniendo 90 comprimidos recubiertos.

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

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

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°:.....**

Laboratorio Dosa S.A.
Girardot 1367/69/73, CABA.
Director Técnico: Farm. Juan Pablo Cattalini
Elaborado en: Av. Brig. Juan Manuel de Rosas 2969, José León Suarez, San Martín,
Prov. de Buenos Aires

Fecha última revisión: octubre 2020



RUTOWICZ Patricia Elsa
CUIL 27180974925



CATTALINI Juan Pablo
CUIL 20329079210



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Pirfenidona Dosa
Pirfenidona 801mg
Comprimidos recubiertos

Vía oral

Laboratorio Dosa S.A.

Lote:

Vencimiento:



RUTOWICZ Patricia Elsa
CUIL 27180974925



CATTALINI Juan Pablo
CUIL 20329079210



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO

Pirfenidona Dosa
Pirfenidona 801 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Pirfenidona	801,0 mg
Lactosa monohidrato	230,3 mg
Croscarmelosa sódica	80,1 mg
Povidona K30	24,0 mg
Estearato de magnesio	6,0 mg
Opadry II 85G28725*	8,01 mg

*Composición del Opadry II 85G28725: Dióxido de titanio 1,64 mg, alcohol polivinílico 3,52 mg, lecitina de soja 0,25 mg, polietilenglicol 1,00 mg, talco 1,60 mg.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15° y 30°C.

PRESENTACIÓN

90 comprimidos recubiertos.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N°:.....

Laboratorio Dosa S.A.

Girardot 1367/69/73, CABA.

Director Técnico: Farm. Juan Pablo Cattalini

Elaborado en: Av. Brig. Juan Manuel de Rosas 2969, J. Manuel de Rosas, San Martín, Prov. de Buenos Aires, CUIL 20047031932



Lote:

CATTALINI Juan Pablo
CUIL 20329079210



RUTOWICZ Patricia Elsa
CUIL 27180974925

Venc



19 de noviembre de 2020

DISPOSICIÓN N° 8568

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59335

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000372-17-7

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

PIRFENIDONA 801 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

No Corresponde

PIRFENIDONA 267 mg## DESISTIDA ## - COMPRIMIDO RECUBIERTO

663984



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

Buenos Aires, 19 DE NOVIEMBRE DE 2020.-

DISPOSICIÓN N° 8568

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59335**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO DOSA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6954

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: PIRFENIDONA DOSA

Nombre Genérico (IFA/s): PIRFENIDONA

Concentración: 801 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

PIRFENIDONA 801 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 230,3 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 80,1 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 30 24 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 6 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,64 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 3,52 mg CUBIERTA 1
LECITINA DE SOJA 0,25 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,6 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 1 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR BLISTER.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 9 BLISTER

Presentaciones: 90

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15C° Y 30°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AX05

Acción terapéutica: Inmunosupresor.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Pirfenidona Dosa está indicado en adultos para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) de leve a moderada.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO LKM S.A.	8634/2019	AV. BRIG. JUAN MANUEL DE ROSAS 2969	VILLA JOSE LEON SUAREZ - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS ARGENPACK S.A.	3145/2007	AZCUENAGA 3944/54	VILLA LYNCH (PDO. GRAL. SAN MA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO DOSA S.A.	Disp. 3855/17, 9212/17 y 12114/17	GIRARDOT 1367/69/73	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

LABORATORIO LKM S.A.	8634/2019	AV. GRAL. VILLEGAS 1320/1510	SAN JUSTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS ARGENPACK S.A.	3145/2007	AZCUENAGA 3944/54	VILLA LYNCH (PDO. GRAL. SAN MA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000372-17-7



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932