



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5134

BUENOS AIRES, 29 AGO 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022314-09-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS BAGO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

5. Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5134

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

J



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5134

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial BA NP 14-2011 y nombre/s genérico/s OSELTAMIVIR, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS BAGO S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

5
'
ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5 1 3 4

ARTICULO 4º - 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.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo 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.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-022314-09-8

DISPOSICIÓN N°: **5 1 3 4**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº

5 1 3 4

Nombre comercial: BA NP 14-2011.

Nombre/s genérico/s: OSELTAMIVIR.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: 1) GRANEL: CALLE 4 Nº 1429, LA PLATA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (LABORATORIO BAGO S.A.) - 2) FRACCIONAMIENTO: VIRREY LINIERS Nº 667/673, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (QUÍMICA MONTPELLIER S.A.).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

S.

Forma farmacéutica: CÁPSULA DURA.

Nombre Comercial: BA NP 14-2011.

Clasificación ATC: J05AH02.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA GRIPE: EN PACIENTES ADULTOS Y ADOLESCENTES DE 12 O MAS AÑOS DE EDAD QUE PRESENTAN LOS



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos.

A. N. M. A. T.

SINTOMAS CARACTERISTICOS DE LA GRIPE, CUANDO EL VIRUS INFLUENZA ESTA CIRCULANDO EN LA POBLACIÓN. SE HA DEMOSTRADO LA EFICACIA CUANDO EL TRATAMIENTO SE INICIA EN EL PERIODO DE DOS DIAS DESPUES DE LA APARICION DE LOS PRIMEROS SÍNTOMAS. ESTA INDICACION SE BASA EN ENSAYOS CLINICOS DE GRIPE ADQUIRIDA NATURALMENTE EN LOS QUE LA INFECCION PREDOMINANTE FUE POR EL VIRUS INFLUENZA A. PREVENCIÓN DE LA GRIPE: PREVENCIÓN POST-EXPOSICIÓN EN PERSONAS DE DOCE O MAS AÑOS DE EDAD TRAS EL CONTACTO CON UN CASO DE GRIPE DIAGNOSTICADO CLINICAMENTE, CUANDO EL VIRUS INFLUENZA ESTA CIRCULANDO EN LA POBLACIÓN. EL USO APROPIADO EN LA PREVENCIÓN DE LA GRIPE SE DETERMINARÁ CASO POR CASO EN FUNCIÓN DE LAS CIRCUNSTANCIAS Y LA POBLACIÓN QUE NECESITE PROTECCIÓN. EN SITUACIONES EXCEPCIONALES (POR EJEMPLO, EN CASO DE NO COINCIDIR LAS CEPAS DEL VIRUS CIRCULANTE Y DE LA VACUNA, Y EN SITUACIÓN DE PANDEMIA) SE PODRÍA CONSIDERAR UNA PREVENCIÓN ESTACIONAL EN PERSONAS DE 12 O MÁS AÑOS DE EDAD. NO ES UN SUSTITUTO DE LA VACUNA DE LA GRIPE. EL EMPLEO DE ANTIVIRALES PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA GRIPE DEBE DETERMINARSE SOBRE LA BASE DE LAS RECOMENDACIONES OFICIALES. EN LA TOMA DE DECISIONES RELATIVAS A LA UTILIZACION DE ANTIVIRALES PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN, SE DEBEN TENER EN CUENTA LOS DATOS DISPONIBLES ACERCA DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS VIRUS CIRCULANTES

5,



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.*

Y EL IMPACTO DE LA ENFERMEDAD EN LAS DIFERENTES ÁREAS GEOGRÁFICAS Y POBLACIONES DE PACIENTES.

Concentración/es: 75 mg DE OSELTAMIVIR (COMO FOSFATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: OSELTAMIVIR (COMO FOSFATO) 75 mg.

Excipientes: POVIDONA 6,7 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO C.S.P. 165 mg, CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 3,4 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 1,7 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC/PVDC/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 20, 30, 40, 50, 100, 500 Y 1000 CÁPSULAS, SIENDO LAS ÚLTIMAS TRES PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 20, 30, 40, 50, 100, 500 Y 1000 CÁPSULAS, SIENDO LAS ÚLTIMAS TRES PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: **5 1 3 4**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°

5 1 3 4

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-022314-09-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **5134**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIOS BAGO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: BA NP 14-2011.

Nombre/s genérico/s: OSELTAMIVIR.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: 1) GRANEL: CALLE 4 Nº 1429, LA PLATA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (LABORATORIO BAGO S.A.) – 2) FRACCIONAMIENTO: VIRREY LINIERS Nº 667/673, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (QUÍMICA MONTPELLIER S.A.).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos,
A.N.M.A.T.*

Forma farmacéutica: CÁPSULA DURA.

Nombre Comercial: BA NP 14-2011.

Clasificación ATC: J05AH02.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA GRIPE: EN PACIENTES ADULTOS Y ADOLESCENTES DE 12 O MAS AÑOS DE EDAD QUE PRESENTAN LOS SINTOMAS CARACTERISTICOS DE LA GRIPE, CUANDO EL VIRUS INFLUENZA ESTA CIRCULANDO EN LA POBLACIÓN. SE HA DEMOSTRADO LA EFICACIA CUANDO EL TRATAMIENTO SE INICIA EN EL PERIODO DE DOS DIAS DESPUES DE LA APARICION DE LOS PRIMEROS SÍNTOMAS. ESTA INDICACION SE BASA EN ENSAYOS CLINICOS DE GRIPE ADQUIRIDA NATURALMENTE EN LOS QUE LA INFECCION PREDOMINANTE FUE POR EL VIRUS INFLUENZA A. PREVENCIÓN DE LA GRIPE: PREVENCIÓN POST-EXPOSICIÓN EN PERSONAS DE DOCE O MAS AÑOS DE EDAD TRAS EL CONTACTO CON UN CASO DE GRIPE DIAGNOSTICADO CLINICAMENTE, CUANDO EL VIRUS INFLUENZA ESTA CIRCULANDO EN LA POBLACIÓN. EL USO APROPIADO EN LA PREVENCIÓN DE LA GRIPE SE DETERMINARÁ CASO POR CASO EN FUNCIÓN DE LAS CIRCUNSTANCIAS Y LA POBLACIÓN QUE NECESITE PROTECCIÓN. EN SITUACIONES EXCEPCIONALES (POR EJEMPLO, EN CASO DE NO COINCIDIR LAS CEPAS DEL VIRUS CIRCULANTE Y DE LA VACUNA, Y EN SITUACIÓN DE PANDEMIA) SE PODRÍA CONSIDERAR UNA PREVENCIÓN ESTACIONAL EN PERSONAS DE 12 O MÁS AÑOS DE EDAD. NO ES UN SUSTITUTO DE LA VACUNA DE LA GRIPE. EL EMPLEO DE ANTIVIRALES

0.

7



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.*
A.N.M.A.T.

PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA GRIPE DEBE DETERMINARSE SOBRE LA BASE DE LAS RECOMENDACIONES OFICIALES. EN LA TOMA DE DECISIONES RELATIVAS A LA UTILIZACIÓN DE ANTIVIRALES PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN, SE DEBEN TENER EN CUENTA LOS DATOS DISPONIBLES ACERCA DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS VIRUS CIRCULANTES Y EL IMPACTO DE LA ENFERMEDAD EN LAS DIFERENTES ÁREAS GEOGRÁFICAS Y POBLACIONES DE PACIENTES.

Concentración/es: 75 mg DE OSELTAMIVIR (COMO FOSFATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: OSELTAMIVIR (COMO FOSFATO) 75 mg.

Excipientes: POVIDONA 6,7 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO C.S.P. 165 mg, CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 3,4 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 1,7 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

5. Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC/PVDC/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 20, 30, 40, 50, 100, 500 Y 1000 CÁPSULAS, SIENDO LAS ÚLTIMAS TRES PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 20, 30, 40, 50, 100, 500 Y 1000 CÁPSULAS, SIENDO LAS ÚLTIMAS TRES PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

7



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.*
A.N.M.A.T.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

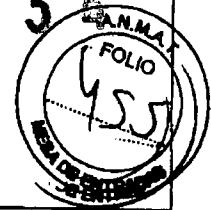
Se extiende a LABORATORIOS BAGO S.A. el Certificado N° **56836**, en la
Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 29 AGO 2012 de
_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **5134**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



5134



PROYECTO DE RÓTULO

Nombre del Producto: BA NP14-2011
Oseltamivir

Forma Farmacéutica: Cápsulas

Industria Argentina

Condición de Expendio: EXPENDIO BAJO RECETA

Contenido: Envase conteniendo 10 Cápsulas

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada Cápsula contiene:

Oseltamivir (como Fosfato de Oseltamivir)	75,00 mg
Carboximetilcelulosa Reticulada	3,40 mg
Povidona	6,70 mg
Estearil Fumarato de Sodio	1,70 mg
Almidón de Maíz Pregelatinizado c.s.p.	165,00 mg

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.


MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS


Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.



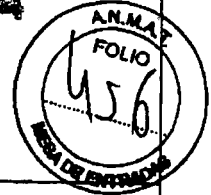
Investigación y Tecnología Argentina


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
SALVATI, ECHEVERRÍA
FARMACÉUTICA
Ma- 11-742


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
CALLE 30 DE MAYO 1
CALLE 11 N° 1100
Buenos Aires



5134



LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires.

Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro.1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.


www.bago.com.ar


Fecha de Vencimiento:

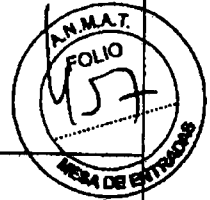
Partida Nro.:

Serie de Fabricación:

Nota: Los envases conteniendo 15, 20, 30, 40 y 50 Cápsulas, llevarán el mismo texto.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA PECHEVERRIA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. PUYOL
COORDINADORA TECNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742

**PROYECTO DE RÓTULO**

Nombre del Producto: BA NP14-2011
Oseltamivir

Forma Farmacéutica: Cápsulas

Industria Argentina

Condición de Expendio: EXPENDIO BAJO RECETA

Contenido: Envase conteniendo 100 Cápsulas

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada Cápsula contiene:

Oseltamivir (como Fosfato de Oseltamivir)	75,00 mg
Carboximetilcelulosa Reticulada	3,40 mg
Povidona	6,70 mg
Estearil Fumarato de Sodio	1,70 mg
Almidón de Maíz Pregelatinizado c.s.p.	165,00 mg


Posología: según prescripción médica.


Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA ECHEVERRÍA
FARMACEÚTICA
Md. 11.742


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. H. ...
COORDINADORA
FARMACÉUTICA
Md. 11.632

5134



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires.

Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro.1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.


www.bago.com.ar

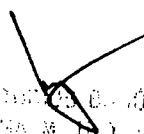
Fecha de Vencimiento:

Partida Nro.:

Serie de Fabricación:

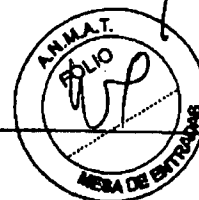
Nota: Los envases conteniendo 500 y 1000 Cápsulas, llevarán el mismo texto.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Mó. 11-742


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
COMPAÑIA S.R.L.
CALLE 4 NRO. 1429
LA PLATA, BUENOS AIRES
TEL. (0221) 425-9550/54
Mó. 11-742



5 1 3 4



PROYECTO DE PROSPECTO

BA NP14-2011

Oseltamivir

FORMA FARMACÉUTICA: Cápsulas

Industria Argentina

CONDICIÓN DE EXPENDIO: Expendio Bajo Receta

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene

Oseltamivir (como Fosfato de Oseltamivir)	75,00 mg
Carboximetilcelulosa Reticulada	3,40 mg
Povidona	6,70 mg
Estearil Fumarato de Sodio	1,70 mg
Almidón de Maíz Pregelatinizado c.s.p.	165,00 mg


ACCIÓN TERAPÉUTICA


Antiviral. Código ATC: J05AH02

INDICACIONES

Tratamiento de la gripe

En pacientes adultos y adolescentes de 12 o más años de edad que presentan los síntomas característicos de la gripe, cuando el virus influenza está circulando en la población. Se ha demostrado la eficacia cuando el tratamiento se inicia en el período de dos días después de la aparición de los primeros síntomas. Esta indicación se basa en los ensayos clínicos de gripe adquirida naturalmente en los que la infección predominante fue por el virus influenza A (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES – Acción Farmacológica").


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
RAÚL ECHEVERRÍA
FARMACÉUTICA
Ma. 11.742


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
MADEIRA, 11.742
CALLE 11.742
FARMACÉUTICA
Ma. 11.742



Prevención de la gripe

- Prevención post-exposición en personas de 12 o más años de edad tras el contacto con un caso de gripe diagnosticado clínicamente, cuando el virus influenza está circulando en la población.
- El uso apropiado de BA NP14-2011 en la prevención de la gripe se determinará caso por caso en función de las circunstancias y la población que necesite protección. En situaciones excepcionales (por ejemplo, en caso de no coincidir las cepas del virus circulante y de la vacuna, y en situación de pandemia) se podría considerar una prevención estacional en personas de 12 o más años de edad. BA NP14-2011 no es un sustituto de la vacuna de la gripe.

El empleo de antivirales para el tratamiento y prevención de la gripe debe determinarse sobre la base de las recomendaciones oficiales. En la toma de decisiones relativas a la utilización de antivirales para el tratamiento y prevención, se deben tener en cuenta los datos disponibles acerca de las características de los virus circulantes y el impacto de la enfermedad en las diferentes áreas geográficas y poblaciones de pacientes.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Oseltamivir fosfato es un profármaco del metabolito activo (Oseltamivir carboxilato) que actúa como inhibidor selectivo de las enzimas neuraminidasas del virus influenza, que son glucoproteínas que se encuentran en la superficie del virión. La actividad de la neuraminidasa viral es importante para la entrada del virus en la célula no infectada y para la liberación de las partículas virales recién formadas a partir de las células infectadas, así como para la diseminación posterior del virus infeccioso en el organismo. Oseltamivir carboxilato inhibe in vitro las neuraminidasas del virus influenza A y B. Oseltamivir fosfato inhibe in vitro la infección y replicación del virus influenza. Oseltamivir administrado oralmente inhibe la replicación y la patogenicidad del virus influenza A y B *in vivo* en modelos animales de infección de gripe, con exposiciones a antivirales similares a las alcanzadas en seres humanos con 75 mg, dos veces por día. La actividad antiviral de Oseltamivir frente al virus influenza A y B se demostró con los ensayos de provocación experimental en voluntarios sanos.

Los valores de CI50 de Oseltamivir para la neuraminidasa en las cepas de virus influenza A aisladas clínicamente estaban comprendidos entre 0,1 nM a 1,3 nM y en las de influenza B fue de 2,6 nM. Se han observado en los ensayos publicados valores superiores de CI50 para el virus influenza B, hasta una mediana de 8,5 nM.

Sensibilidad reducida de la neuraminidasa viral: En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha en la prevención de la gripe post-exposición (7 días), post-exposición en grupos familiares (10 días) y estacional (42 días) no hay evidencia de la aparición de resistencia al fármaco asociada con el uso de Oseltamivir.

El riesgo de aparición de cepas de virus influenza con susceptibilidad reducida o resistencia clara a Oseltamivir ha sido estudiado en ensayos clínicos. Todos aquellos pacientes que fueron portadores de cepas de virus resistentes a Oseltamivir lo hicieron en forma transitoria y fueron capaces de eliminarlo en forma natural sin que se observara deterioro clínico.

Tabla 1.

Población de Pacientes	(% de Pacientes con mutaciones resistentes)	
	Fenotipado*	Geno- y Fenotipado*
Adultos y adolescentes	4/1.245 (0,32%)	5/1.245 (0,4%)

* El genotipado completo no se realizó en todos los ensayos.

La tasa de aparición de resistencias puede ser mayor en la población más joven y en pacientes inmunodeprimidos. Se ha observado que las cepas resistentes a Oseltamivir, aisladas de pacientes tratados con Oseltamivir, así como las que fueron creadas en el laboratorio, presentan mutaciones en las neuronaminidasas N1 y N2. Las mutaciones de resistencia parecen originar un subtipo de virus específico (incluyendo aquellas encontradas en variantes del H5N1).

Las mutaciones ocurridas en forma espontánea en el virus influenza A/H1N1 y que se asocian con una menor susceptibilidad a Oseltamivir in vitro, han sido detectadas en pacientes que, según la información notificada, no habían sido expuestos a Oseltamivir. El grado de reducción de la susceptibilidad a Oseltamivir y la prevalencia de estos virus parece variar estacional y geográficamente.

Tratamiento de la infección gripal: Oseltamivir es únicamente efectivo frente a la enfermedad causada por el virus influenza. Por lo tanto, los análisis estadísticos se presentan solamente para sujetos infectados por el virus influenza. En la población por intención de tratar (ITT) agrupada de los ensayos de tratamiento, que incluyó sujetos tanto positivos como negativos para el virus influenza, la eficacia primaria se redujo en forma proporcional al número de individuos negativos para el virus influenza.

Globalmente, en la población tratada, se confirmó la infección gripal en el 67% (rango de 46% a 74%) de los pacientes incorporados en los ensayos. De los pacientes ancianos, el 64% fueron positivos para el virus influenza y de los que tenían enfermedad respiratoria y/o cardíaca, el 62% fueron positivos para el virus influenza. En todos los ensayos de Fase III de tratamiento, los pacientes fueron seleccionados únicamente durante el período en el que el virus influenza se encontraba circulando en la población local.

Adultos y adolescentes: Los pacientes cumplían los requisitos si presentaban, dentro de las 36 horas del inicio de los síntomas, fiebre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ acompañada con por lo menos un síntoma respiratorio (tos, síntomas nasales o dolor de garganta) y por lo menos un síntoma sistémico (dolor muscular, escalofrío/sudor, malestar, cansancio o dolor de cabeza). En un análisis agrupado de todos los adultos y adolescentes positivos para el virus influenza ($n=2.413$) que participaban en ensayos de tratamiento de la gripe, 75 mg de Oseltamivir dos veces por día durante 5 días redujeron la mediana de duración de la enfermedad gripal en aproximadamente un día, de 5,2 días (IC 95%: 4,9-5,5 días) en el grupo placebo a 4,2 días (IC 95%: 4,0-4,4 días; $p \leq 0,0001$).

La proporción de pacientes que desarrollaron complicaciones especificadas del tracto respiratorio inferior (principalmente bronquitis) tratados con antibióticos, se redujo del 12,7% (135/1.063) en el grupo placebo al 8,6% (116/1.350) en la población tratada con Oseltamivir ($p=0,0012$).

Tratamiento de la gripe en la población de alto riesgo: La mediana de la duración de la enfermedad de la gripe en ancianos (≥ 65 años) y en pacientes con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónicas que recibieron 75 mg de Oseltamivir dos veces por día durante 5 días, no se redujo significativamente.

La duración total de la fiebre se redujo en un día en los grupos tratados con Oseltamivir. En los ancianos positivos para el virus influenza, Oseltamivir disminuyó en forma significativa la incidencia de complicaciones específicas del tracto respiratorio inferior (principalmente bronquitis) tratadas con antibióticos, desde el 19% (52/268) en el grupo placebo al 12% (29/250) en la población tratada con Oseltamivir ($p=0,0156$).

En los pacientes positivos para el virus influenza con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónicas, la incidencia combinada de las complicaciones del tracto respiratorio inferior (principalmente bronquitis) tratadas con antibióticos fue del 17% (22/133) en el grupo placebo y del 14% (16/188) en la población tratada con Oseltamivir ($p=0,5976$).

Tratamiento de la infección de gripe B: Globalmente, el 15% de la población positiva para el virus influenza estaba infectada por el virus influenza B, oscilando entre el 1 a 33% en los ensayos individuales. La mediana de la duración de la enfermedad en los sujetos infectados con el virus influenza B no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento en los ensayos individuales. Se agruparon los datos de 504 pacientes infectados con el virus influenza B de todos los ensayos para su análisis. Oseltamivir redujo el tiempo hasta el alivio de todos los síntomas en 0,7 días (IC 95%: 0,1-1,6 días; $p=0,022$) y la duración de la fiebre ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), tos y catarro en un día (IC 95%: 0,4-1,7 días; $p < 0,001$) en comparación con placebo.

Prevención de la gripe: La eficacia de Oseltamivir en la prevención de la infección gripal contraída naturalmente fue demostrada en un ensayo de prevención post-exposición en familias, así como en dos ensayos de prevención estacional. Para todos estos estudios, la variable primaria de eficacia fue la incidencia de las infecciones gripales confirmadas por análisis de laboratorio.

La virulencia de las epidemias de gripe no es previsible, varía dentro de una misma región y de una a otra estación: por lo tanto, varía también el número necesario de sujetos a tratar (NNT) para prevenir un caso de enfermedad gripal.

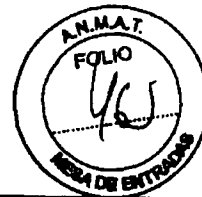
Profilaxis postexposición: En un ensayo en contactos (12,6 vacunados contra la gripe) con un caso de gripe manifiesto, el tratamiento con Oseltamivir 75 mg una vez por día se inició dentro de los dos días del comienzo de los síntomas en el caso manifiesto y se continuó durante siete días. El diagnóstico de gripe se confirmó en 163 de los 377 casos

manifiestos. Oseltamivir disminuyó significativamente la incidencia de la infección gripal clínica en las personas que se hallaban en contacto de casos confirmados, de 24/200 (12%) en el grupo placebo a 2/205 (1%) en el grupo Oseltamivir, lo que representa una reducción del 92% (intervalo de confianza de 95%: 6-16; $p \leq 0,0001$). El número necesario de sujetos para tratar (NNT) en las personas en contacto con casos reales de gripe era de 10 (intervalo de confianza de 95%: 9-12) frente a 16 (intervalo de confianza de 95%: 15-19) en el total de la población por intención de tratar (ITT), independientemente del estado de infección en el caso manifiesto.

La eficacia de Oseltamivir en la prevención de la infección gripal contraída naturalmente se ha demostrado en un estudio de profilaxis post-exposición en familias, que abarcó adultos, adolescentes y niños de 1 a 12 años, que representaban tanto casos manifiestos como contactos familiares. La variable primaria de eficacia para este ensayo fue la incidencia de los casos de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio en los hogares. La profilaxis con Oseltamivir duró 10 días. En el conjunto de la población la incidencia de los casos de gripe clínica confirmada por análisis de laboratorio en hogares se redujo de un 20% (27/136) en el grupo que no recibió prevención a 7% (10/135) en el grupo con prevención, lo que corresponde a una disminución de 62,7% (intervalo de confianza de 95%: 26-81,2; $p=0,0042$). En los casos manifiestos infectados por gripe en hogares, la incidencia de la infección experimentó una regresión, pasando del 26% (23/89) en el grupo que no recibió prevención a 11% (9/84) en el grupo que recibió prevención, lo que significa una reducción de 58,5% (intervalo de confianza de 95%: 15,6-79,6; $p=0,0114$).

Profilaxis durante una epidemia de gripe en la población: En un análisis agrupado de otros dos estudios llevados a cabo en adultos sanos no vacunados, el Oseltamivir administrado a razón de 75 mg una vez por día durante 6 semanas redujo en forma significativa la incidencia de enfermedad gripal clínica, que pasaron de 25/519 (4,8%) en el grupo placebo a 6/520 (1,2%) en el grupo Oseltamivir, es decir una reducción de 76% (intervalo de confianza del 95%: 1,6-5,7; $p=0,0006$) durante un brote de gripe en la población. En este estudio, el NNT era de 28 (intervalo de confianza del 95%: 24-50).

En un estudio realizado con personas ancianas que residían en geriátricos, de las cuales el 80% había sido vacunado en el transcurso de la estación considerada, Oseltamivir



administrado a razón de 75 mg una vez por día durante 6 semanas redujo en forma significativa la incidencia de enfermedad gripal clínica de 12/277 (4,4%) en el grupo placebo a 1/276 (0,4%) en el grupo Oseltamivir, es decir una reducción de 92% (intervalo de confianza de 95%: 1,5-6,6; $p=0,0015$). En este estudio, el NNT era de 25 (intervalo de confianza de 95%: 23-62).

No se han realizado ensayos específicos para evaluar una posible reducción del riesgo de complicaciones.

Farmacocinética

Absorción: Después de la administración oral de fosfato de Oseltamivir (profármaco), el Oseltamivir se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal y se transforma rápidamente en su metabolito activo (carboxilato de oseltamivir) principalmente por las esterasas hepáticas. Como mínimo, el 75% de una dosis oral llega a la circulación sistémica en forma del metabolito activo. La exposición al profármaco representa menos del 5% de la exposición al metabolito activo. Las concentraciones plasmáticas del profármaco y del metabolito activo son proporcionales a la dosis y no se alteran con la ingesta simultánea de alimentos.

Distribución: El volumen promedio de distribución (V_{ss}) del metabolito activo (carboxilato de Oseltamivir) en el ser humano es de 23 litros aproximadamente, un volumen equivalente al líquido extracelular corporal. Puesto que la actividad de la neuraminidasa es extracelular, Oseltamivir carboxilato se distribuye a todos los lugares de diseminación del virus influenza.

La unión de Oseltamivir carboxilato con las proteínas plasmáticas humanas es mínima (3% aproximadamente).

Metabolismo: El Oseltamivir se transforma ampliamente en su metabolito activo (carboxilato de Oseltamivir) por acción de las esterasas, principalmente en el hígado. Los estudios *in vitro* han demostrado que ni el Oseltamivir ni su metabolito activo son sustratos o inhibidores de las principales isoenzimas del sistema citocromo P-450. No se han identificado *in vivo* conjugados de fase 2 de ninguno de los compuestos.

Eliminación: La fracción absorbida de Oseltamivir se elimina principalmente (más del 90%) mediante su conversión en Oseltamivir carboxilato, que ya no se metaboliza más, sino que se elimina en la orina.



Las concentraciones plasmáticas máximas de Oseltamivir carboxilato disminuyen con una vida media 6 a 10 horas en la mayoría de las personas. El metabolito activo se elimina exclusivamente por excreción renal. El *clearance* renal (18,8 l/hora) es superior al índice de filtración glomerular (7,5 l/hora), lo que indica que además de la filtración glomerular tiene lugar secreción tubular. Con las heces se elimina menos del 20% de una dosis radiomarcada administrada por vía oral.

Farmacocinética para poblaciones especiales

Insuficiencia renal: La administración a pacientes con insuficiencia renal, de diverso grado, de 100 mg de Oseltamivir fosfato dos veces por día, durante cinco días, demostró que la exposición a Oseltamivir carboxilato es inversamente proporcional al deterioro de la función renal. Para ajustes posológicos, (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Insuficiencia hepática: De los estudios in vitro se concluye que en los pacientes con insuficiencia hepática, no cabe esperar un aumento significativo de la exposición al Oseltamivir ni tampoco una disminución significativa de la exposición a su metabolito activo (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Ancianos: La exposición al metabolito activo en el estado de equilibrio resultó un 25-35% mayor en los ancianos (edad: 65-78 años) que en adultos menores de 65 años tratados con dosis comparables de Oseltamivir. Los valores de vida media de eliminación observados en los ancianos fueron similares a los registrados en los adultos jóvenes. Teniendo en cuenta la exposición y tolerabilidad de este medicamento, no es necesario ajustar la dosis para los pacientes ancianos, a menos que haya evidencia de insuficiencia renal grave (*clearance* de creatinina inferior a 30 ml/minuto). (Ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Adolescentes: Los datos farmacocinéticos de Oseltamivir en niños mayores de 12 años son similares a los obtenidos en adultos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo particular para el ser humano, de acuerdo con los estudios convencionales sobre seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad.

Los resultados de los estudios convencionales de carcinogénesis en roedores mostraron una tendencia hacia un aumento dosis-dependiente de algunos tumores que son característicos de las cepas de roedores utilizadas. Considerando los márgenes de exposición con respecto a la exposición esperada en el uso humano, estos hallazgos no cambian el beneficio-riesgo de BA NP14-2011 en sus indicaciones terapéuticas aprobadas.

Se llevaron a cabo estudios sobre la teratogénesis en ratas y conejos con la administración de dosis de hasta 1.500 mg/kg/día y 500 mg/kg/día respectivamente. No se observaron efectos sobre el desarrollo fetal. Un estudio de fertilidad en ratas con dosis de hasta 1.500 mg/kg/día, demostró que no hubo efectos adversos sobre ratas de ambos sexos. En estudios pre y posnatales en ratas con dosis de 1.500 mg/kg/día se registró una prolongación del parto. El margen de seguridad terapéutica entre la exposición en seres humanos y la dosis máxima sin efecto (500 mg/kg/día) en ratas es de 480 veces para Oseltamivir y 44 veces para el metabolito activo, respectivamente. La exposición fetal en ratas y conejos fue aproximadamente del 15% al 20% de la de la madre.

En ratas en período de lactancia, el Oseltamivir y el metabolito activo se excretan en la leche. No se sabe si Oseltamivir o el metabolito activo se excretan en la leche humana, pero la extrapolación de los datos de los animales da una estimación de 0,01 mg/día y 0,3 mg/día para los compuestos respectivos.

Durante un ensayo de "maximización" en cobayas se observó para Oseltamivir un potencial de sensibilización de la piel. En aproximadamente el 50% de los animales tratados con el principio activo sin formular, apareció un eritema después de la exposición de los animales inducidos. En el conejo se observó una irritación ocular reversible.

Mientras que dosis únicas muy altas de Oseltamivir fosfato administradas oralmente no tuvieron efecto en ratas adultas, en crías de rata de 7 días produjeron toxicidad, incluyendo casos de muerte. Estos efectos se observaron con dosis de 765 mg/kg y

mayores. No se observaron reacciones adversas con dosis de 500 mg/kg, incluyendo tratamientos crónicos prolongados (500 mg/kg/día administrados de 7 a 21 días post-parto).

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento de la gripe

El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible, dentro de los dos primeros días desde que aparecen los síntomas de la gripe.

Adultos y niños mayores de 12 años: La dosis oral recomendada de Oseltamivir es de 75 mg, dos veces por día, durante 5 días.

Prevención de la gripe

Prevención post-exposición

Adultos y niños mayores de 12 años: La dosis oral recomendada de BA NP14-2011 para prevenir la gripe después de un contacto directo con una persona infectada es de 75 mg de oseltamivir, una vez por día, durante 10 días. El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible, dentro de los dos días posteriores a la exposición a un individuo infectado.

Prevención durante una epidemia de gripe en la población

La dosis recomendada para la prevención de la gripe durante un brote en la población es de 75 mg de Oseltamivir, una vez por día hasta 6 semanas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis ni para el tratamiento ni para la prevención en los pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: Tratamiento de la gripe: Se recomienda ajustar la dosis en adultos con insuficiencia renal grave. La posología recomendada se detalla en Tabla 4.

Tabla 4.

Clearance de creatinina	Posología recomendada para el tratamiento
> 30 (ml/min.)	75 mg, dos veces por día
> 10 a ≤ 30 (ml/min.)	75 mg, una vez por día, ó 30 mg dos veces por día
≤ 10 (ml/min.)	No recomendado
Pacientes con diálisis	No recomendado



Prevención de la gripe: Se recomienda ajustar la dosis en adultos con insuficiencia renal grave como se detalla en Tabla 5.

Tabla 5.

Clearance de creatinina	Posología recomendada para la prevención de la gripe
> 30 (ml/min.)	75 mg una vez por día
> 10 a ≤ 30 (ml/min.)	75 mg cada dos días ó 30 mg una vez por día
≤ 10 (ml/min.)	No recomendado
Pacientes con diálisis	No recomendado

Ancianos: No es necesario ajustar la dosis, a menos que exista evidencia de insuficiencia renal grave.

Niños: Esta forma farmacéutica no es apropiada para niños menores de 12 años.

Modo de administración

Las cápsulas se ingieren habitualmente enteras, con o sin alimentos, sin masticarlas con un poco de líquido.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes del producto.
Niños menores de 12 años de edad.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Oseltamivir es eficaz frente a la enfermedad causada por el virus influenza. No existe evidencia de la eficacia de Oseltamivir en otras enfermedades causadas por agentes distintos del virus influenza.

No existe información disponible respecto de la seguridad y la eficacia del Oseltamivir en pacientes con alguna afección médica suficientemente grave o inestable que se considere que están en riesgo inminente de requerir hospitalización.

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del Oseltamivir ni en el tratamiento ni en la prevención de la gripe en pacientes inmunocomprometidos.

No se ha establecido la eficacia del Oseltamivir en el tratamiento de pacientes con afección cardíaca crónica y/o enfermedad respiratoria. En esta población de pacientes no

se comprobó ninguna diferencia en la incidencia de complicaciones entre los grupos de tratamiento activo y placebo (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES – Acción Farmacológica).

BA NP14-2011 no es un sustituto de la vacuna de la gripe.

El empleo de **BA NP14-2011** no debe afectar a la valoración de las personas sobre la vacunación anual de la gripe. La protección frente a la gripe sólo se mantiene mientras se esté administrando **BA NP14-2011**.

Sólo debe administrarse **BA NP14-2011** como tratamiento y prevención de la gripe cuando datos epidemiológicos confiables indiquen que el virus influenza está circulando en la población.

Insuficiencia renal grave: Se recomienda ajustar las dosis de prevención y tratamiento en adultos con insuficiencia renal grave. (ver POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN; y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES – Farmacocinética).

Efectos sobre la aptitud para conducir vehículos y utilizar máquinas: **BA NP14-2011** no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de Oseltamivir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver "Datos preclínicos sobre seguridad").

No debe utilizarse Oseltamivir durante el embarazo, salvo que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto.

En ratas lactantes, Oseltamivir y el metabolito activo se excretan en la leche. Se desconoce si Oseltamivir o el metabolito activo se excretan en la leche humana.

Oseltamivir sólo debe administrarse durante la lactancia si el beneficio potencial para la madre lactante justifica el posible riesgo para el lactante.

Interacciones

Las propiedades farmacocinéticas de Oseltamivir, tales como la escasa unión a las proteínas y el metabolismo independiente de los sistemas del citocromo P-450 y de la

glucuronidasa (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES - Farmacocinética), sugieren que las interacciones clínicamente relevantes a través de estos mecanismos son poco probables.

No se requieren ajustes de dosis en la administración concomitante con probenecid en pacientes con función renal normal. La administración simultánea de probenecid, un potente inhibidor de los transportadores aniónicos de la secreción tubular renal, aproximadamente duplica la exposición al metabolito activo de Oseltamivir.

Oseltamivir no presenta ninguna interacción cinética con amoxicilina, que se elimina a través de la misma vía, lo que sugiere que la interacción de Oseltamivir con esta vía es limitada.

Las interacciones medicamentosas clínicamente importantes basadas en una competición por la secreción tubular renal son poco probables, dado el margen de seguridad conocido de la mayoría de estas sustancias, las características de eliminación del metabolito activo (filtración glomerular y secreción tubular aniónica) y la capacidad excretora de estas vías.

Sin embargo, se deben tomar precauciones cuando se prescriba Oseltamivir en sujetos que estén tomando fármacos con un estrecho margen terapéutico y que se eliminan conjuntamente (por ejemplo, clorpropamida, metotrexato, fenilbutazona).

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre Oseltamivir o su principal metabolito cuando Oseltamivir se administra junto con paracetamol, ácido acetilsalicílico, cimetidina o antiácidos (hidróxidos de aluminio o magnesio y carbonatos cálcicos).

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad de BA NP14-2011 se basa en los datos obtenidos de los ensayos clínicos realizados en 2.107 adultos y 1.032 niños que recibieron Oseltamivir para el tratamiento de la gripe y de 2.914 adultos y 99 niños que tomaban Oseltamivir para prevenir la gripe.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en los adultos que participaron en los ensayos de tratamiento fueron vómitos y náuseas, mientras que para los ensayos de prevención fueron náuseas y dolor de cabeza. La mayoría de estas reacciones

adversas se notificaron en una única ocasión bien el primer o segundo día de tratamiento y se resolvieron espontáneamente en 1-2 días.

Las reacciones adversas incluidas en la Tablas 6 y 7 se han clasificado según las siguientes categorías:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes $1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se incluyen en las tablas dentro de la categoría correspondiente según el análisis conjunto de los datos procedentes de los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes

Tabla 6.

Reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$ en el grupo de Oseltamivir) notificadas durante los ensayos clínicos realizados con BANP 14-2011 para el tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes o mediante el sistema de vigilancia postcomercialización.

Clasificación por órganos y sistemas Intervalo de frecuencia Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que experimentaron la reacción adversa			
	Tratamiento		Prevención	
	Oseltamivir 75 mg bid (n = 1.057)	Placebo (n = 1.050)	Oseltamivir 75 mg od (n = 1.480)	Placebo (n = 1.434)
Infecciones e infestaciones				
<i>Frecuentes:</i>				
Bronquitis	4%	5%	1%	1%
Bronquitis aguda	1%	1%	0%	<1%
Infecciones del tracto respiratorio superior	0%	0%	8%	8%
Trastornos psiquiátricos				
<i>Poco frecuentes:</i>				
Alucinaciones*	<1%	0%	<1%	0%
Trastornos del sistema nervioso				
<i>Muy frecuentes:</i>				
Dolor de cabeza	2%	2%	20%	18%
<i>Frecuentes:</i>				
Insomnio	1%	1%	1%	1%
<i>Poco frecuentes:</i>				
Convulsiones*	<1%	0%	0%	0%
Trastornos del oído y del laberinto				
<i>Frecuentes:</i>				
Vértigo	1%	1%	<1%	<1%

Clasificación por órganos y sistemas Intervalo de frecuencia Reacción Adversa	Porcentaje de pacientes que experimentaron la reacción adversa			
	Tratamiento		Prevención	
	Oseltamivir 75 mg bid (n = 1.057)	Placebo (n = 1.050)	Oseltamivir 75 mg od (n = 1.480)	Placebo (n = 1.434)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Frecuentes:</i> Tos Rinorrea	1% <1%	1% 0%	6% 2%	6% 1%
Trastornos gastrointestinales <i>Muy frecuentes:</i> Náuseas ^{b,c} <i>Frecuentes:</i> Vómitos ^c Dolor abdominal Diarrea Dispepsia	11% 8% 2% 6% 1%	7% 3% 2% 8% 1%	8% 2% 2% 3% 2%	4% 1% 2% 3% 2%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Poco frecuentes:</i> Dermatitis ^a Rash ^a Urticaria ^a Eccema ^a	<1% <1% <1% <1%	<1% <1% <1% 0%	1% <1% <1% <1%	1% <1% <1% <1%
Trastornos generales <i>Frecuentes:</i> Mareo Cansancio Dolor	2% 1% <1%	3% 1% <1%	2% 8% 4%	2% 8% 3%

^a Estos acontecimientos se han identificado en la vigilancia postcomercialización. También se han notificado en el conjunto de ensayos clínicos con la frecuencia que aparece en la Tabla 6.

^b Sujetos que experimentaron sólo náuseas; se excluyen aquellos que experimentaron náuseas asociadas con vómitos.

^c La diferencia entre los grupos de placebo y Oseltamivir fue estadísticamente significativa.

Datos adicionales procedentes de la vigilancia postcomercialización en relación con algunas reacciones adversas graves:

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides.

Trastornos psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: La gripe puede estar asociada con una variedad de síntomas neurológicos y conductuales como alucinaciones, delirio y comportamiento anormal, teniendo en algunas ocasiones un desenlace mortal. Estos acontecimientos pueden

aparecer en el escenario de una encefalitis o encefalopatía, pero pueden ocurrir sin enfermedad grave evidente.

Ha habido notificaciones postcomercialización de casos de convulsiones y delirio (con síntomas como alteración en los niveles de conciencia, confusión, comportamiento anormal, trastornos delirantes, alucinaciones, agitación, ansiedad, pesadillas) en pacientes con gripe que estaban tomando Oseltamivir, de los cuales muy pocos tuvieron un desenlace mortal. Estos acontecimientos fueron notificados principalmente en la población pediátrica y en adolescentes y a menudo comenzaron en forma repentina y tuvieron una resolución rápida. Se desconoce la contribución de Oseltamivir a estos acontecimientos. Estos acontecimientos neuropsiquiátricos se han notificado en pacientes con gripe que no estaban tomando Oseltamivir.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Deterioro visual.

Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida: Arritmia cardíaca.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Hemorragia gastrointestinal y colitis hemorrágica.

Trastornos hepato biliares

Frecuencia no conocida: Trastornos del sistema hepato biliar, incluyendo hepatitis y aumento de las enzimas hepáticas en pacientes con enfermedad pseudogripal. Estos casos incluyen desde insuficiencia hepática a hepatitis fulminante mortal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Trastornos graves de la piel, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme y edema angioneurótico.

Información adicional en poblaciones especiales

No hubo diferencias clínicamente relevantes en la seguridad entre ancianos que recibieron Oseltamivir o placebo y adultos de hasta 65 años de edad.

El perfil de acontecimientos adversos en adolescentes y en pacientes con enfermedad cardíaca y/o respiratoria crónica fue cualitativamente similar al de los adultos jóvenes

sanos

SOBREDOSIFICACIÓN

No se dispone de ninguna experiencia en casos de sobredosis. No obstante, cabe anticipar que las manifestaciones de intoxicación aguda consistirán en náuseas, con o sin vómitos, y vértigos. Los pacientes deben interrumpir el tratamiento en caso de sobredosis. No se conoce el antídoto específico.

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": (011) 4962-6666/2247

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

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

PRESENTACIÓN: Envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 40, 50, 100, 500 y 1000 cápsulas color rojo y blanco, siendo las tres últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25°C. Mantener en su envase original.

Fecha de última revisión:

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. N°

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, BA NP14-2011 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Calle 4, N° 1429 (B1904CIA) La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Tel.: (0221) 425-9550/54

Administración: Bernardo de Irigoyen 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella - Farmacéutico.