



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

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-1110-599-18-4

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-599-18-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA, y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA SA 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 comercializada en la República Argentina.

Que por las características que presenta el producto FLUARIX TETRA / SUBUNIDADES DE VIRUS INFLUENZA INACTIVADOS (2 CEPAS A Y 2 CEPAS B) PROPAGADOS EN HUEVOS EMBRIONADOS DE GALLINA SPF la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por Disposición ANMAT Nro 705/05.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que la nueva especialidad medicinal cuya inscripción en el REM se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la inscripción del producto para la indicación solicitada.

Que, asimismo el área interviniente, sugiere las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea VENTA BAJO RECETA, 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biológico deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgos autorizado por esta Administración Nacional al momento de presentar la solicitud de autorización efectiva de comercialización, a los fines de que pueda realizarse un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo cumplir con el mismo y presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones correspondientes ante el INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá

evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, los proyectos de los rótulos, prospectos y la información para el paciente se consideran aceptables, y 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 los datos identificatorios característicos del producto a ser transcritos en el Certificado han sido convalidados por el área técnica precedentemente citada.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico corresponde incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

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

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA SA, 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 FLUARIX TETRA y nombre genérico SUBUNIDADES DE VIRUS INFLUENZA INACTIVADOS (2 CEPAS A Y 2 CEPAS B) PROPAGADOS EN HUEVOS EMBRIONADOS DE GALLINA SPF, la que de acuerdo a lo solicitado será comercializada en la República Argentina por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA SA. de acuerdo con los datos identificatorios característicos del producto incluidos en el Certificado de inscripción.

ARTÍCULO 2°.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°.- Autorizanse los textos de los proyectos rótulos, prospectos e información para el paciente que constan a Rótulos a fs 3143, Prospecto a fs. 3149- 3153 e información para el paciente a fs. 3154 a 3156.

ARTÍCULO 4°.- 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 5°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se

autoriza por la presente disposición, el titular deberá solicitar a esta Administración Nacional la autorización efectiva de comercialización notificando fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica correspondiente.

ARTÍCULO 6º.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización efectiva de comercialización citada en el artículo precedente, el titular deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgo autorizado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 7º.- Establécese que el titular deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 8º.- Hágase saber que el titular que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante el INAME.

ARTÍCULO 9º.- Hágase saber al titular que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME.

ARTÍCULO 10º.- Hágase saber al titular que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 11º. – Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

ARTÍCULO 12º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 13º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos, prospectos e información para el paciente aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-1110-599-18-4

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Xofluza® 20 mg y 40 mg
Comprimidos recubiertos
Baloxavir marboxil

Lea toda la *Información para el Paciente* detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve esta *Información para el Paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, puede solicitar información escrita a su médico acerca de Xofluza.
- En ocasiones, los medicamentos se recetan con fines distintos a los que se enumeran en la *Información para el Paciente*. No utilice Xofluza para una enfermedad para la que no está indicado.
- No entregue Xofluza a otras personas, aún si tienen los mismos síntomas que usted. Puede provocarles un daño.
- Informe a su médico si experimenta alguna reacción adversa, mencionada o no en esta *Información para el Paciente*.

Contenido de la *Información para el Paciente*

1. Qué es Xofluza y para qué se utiliza
2. Qué información necesita saber antes de recibir Xofluza
3. Cómo es el tratamiento con Xofluza
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Xofluza
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES XOFLUZA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

¿Qué es Xofluza?

Xofluza es un medicamento de venta bajo receta que se utiliza para tratar la gripe (influenza) en personas de 12 años de edad o mayores que hayan presentado síntomas de la gripe durante un período de no más de 48 horas.

Se desconoce si Xofluza es seguro y efectivo en niños menores a los 12 años de edad o con un peso inferior a 40 kg.

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR XOFLUZA

No tome Xofluza si:

- Usted es alérgico a baloxavir marboxil o a cualquiera de los excipientes de Xofluza (*enumerados en la Sección 6. Composición de Xofluza*).

Consulte con su médico si tiene dudas.

Precauciones y advertencias

Antes de tomar Xofluza, informe a su médico acerca de su estado de salud, incluso si usted:

- Está embarazada o planifica quedar embarazada. Se desconoce si Xofluza puede dañar al niño por nacer.
- Está amamantando o planifica amamantar. Se desconoce si Xofluza pasa a la leche materna.

Uso de Xofluza con otros medicamentos

Indique a su médico todos los medicamentos que toma, incluyendo los de venta bajo receta y venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

Avisé a su médico antes de recibir una vacuna para la gripe con virus vivos después de tomar Xofluza.

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON XOFLUZA

- Tome Xofluza exactamente como le indique su médico.
- Su médico le indicará 2 comprimidos de Xofluza que deberá tomar al mismo tiempo como una única dosis.
- Tome Xofluza con o sin alimentos.
- No tome Xofluza con productos lácteos, bebidas fortificadas con calcio, laxantes, antiácidos o suplementos orales que contengan hierro, zinc, selenio, calcio o magnesio.
- Si toma demasiados comprimidos de Xofluza, diríjase de inmediato al centro de urgencias más cercano.

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Xofluza puede causar reacciones adversas serias, con inclusión de:

- **Reacciones alérgicas.** Busque asistencia médica de inmediato si desarrolla alguno de estos signos y síntomas de una reacción alérgica:
 - Problemas para respirar.
 - Erupción cutánea, urticaria o ampollas.
 - Inflamación del rostro, la garganta o la boca.
 - Mareos o aturdimiento.

Las reacciones adversas más frecuentes de Xofluza en adultos y adolescentes incluyen:

- Diarrea.
- Bronquitis.
- Sinusitis.
- Dolor de cabeza.
- Náuseas.

Xofluza no es efectivo en el tratamiento de infecciones diferentes a la gripe. Pueden presentarse otras infecciones similares a la gripe o las mismas se pueden producir junto con la gripe y es posible que necesite otros tipos de tratamiento. Avise a su médico si se siente peor o desarrolla nuevos síntomas durante el tratamiento con Xofluza o después, o si sus síntomas de la gripe no mejoran.

Estas no son todas las posibles reacciones adversas de Xofluza.

Contáctese con su médico para solicitar más información acerca de las reacciones adversas.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Xofluza® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

**“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”**

5. CONSERVACIÓN DE XOFLUZA

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase, después de “VEN”. Corresponde al último día del mes que se indica.
- Los comprimidos recubiertos deben conservarse en el blíster del envase a temperatura entre 20°C a 25°C; se permiten oscilaciones entre los 15°C y 30°C.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Xofluza

- El principio activo es baloxavir marboxil. Cada comprimido recubierto contiene baloxavir marboxil 20 mg.
- Los otros ingredientes son:
Masa del núcleo del comprimido: lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica, povidona (K25), celulosa microcristalina, fumarato de estearilo y sodio, agua purificada.
Masa de la capa de recubrimiento: Opadry White 03A48081 (hipromelosa, talco, dióxido de titanio E171), agua purificada y talco.
- El principio activo es baloxavir marboxil. Cada comprimido recubierto contiene baloxavir marboxil 40 mg.
- Los otros ingredientes son:
Masa del núcleo del comprimido: lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica, povidona (K25), celulosa microcristalina, fumarato de estearilo y sodio, agua purificada.
Masa de la capa de recubrimiento: Opadry White 03A48081 (hipromelosa, talco, dióxido de titanio E171), agua purificada y talco.

Revisión mayo 2020: ORIGINAL.

4

Aspecto de Xofluza y contenido del envase

- Comprimidos recubiertos de 20 mg, de color blanco o amarillo claro, oblongos, impresos en bajo relieve con “Ⓢ772” en un lado y “20” en el otro.
Envases con 2 y 4 comprimidos recubiertos.
- Comprimidos recubiertos de 40 mg, de color blanco o amarillo claro, oblongos, impresos en bajo relieve con “BXM40” en un lado.
Envases con 1 y 2 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión: mayo 2020.

IMA (2018-0016)+NI [HR](2019-0003)+RI+FDA (4339817+4503585)+ ANMAT(C° razón social, rta 3° cp y nvo link RA)+CDS: 4.0(N/A)+5.0(N/A)+6.0C.



MARGARIDE Andrea Rosana
CUIL 27181390676

Revisión mayo 2020: ORIGINAL.



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

5

PROYECTO DE PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

Xofluza®
Baloxavir marboxil
Roche

Comprimidos recubiertos

Industria japonesa
Expendio bajo receta

Composición

Cada comprimido recubierto contiene baloxavir marboxil 20 mg*, en un excipiente compuesto por:

Masa del núcleo del comprimido: lactosa monohidratada 77,9 mg*, croscarmelosa sódica 5,5 mg, povidona (K25) 5,5 mg, celulosa microcristalina 11,4 mg, fumarato de estearilo y sodio 1,7 mg y agua purificada**.

Masa de la capa de recubrimiento: Opadry White 03A48081 (hipromelosa, talco, dióxido de titanio E171) 4,8 mg, agua purificada** y talco 0,2 mg.

Cada comprimido recubierto contiene baloxavir marboxil 40 mg*, en un excipiente compuesto por:

Masa del núcleo del comprimido: lactosa monohidratada 155,8 mg*, croscarmelosa sódica 11 mg, povidona (K25) 11 mg, celulosa microcristalina 22,8 mg, fumarato de estearilo y sodio 3,4 mg y agua purificada**.

Masa de la capa de recubrimiento: Opadry White 03A48081 (hipromelosa, talco, dióxido de titanio E171) 7,6 mg, agua purificada** y talco 0,3 mg.

* Las cantidades de principio activo baloxavir marboxil y de lactosa monohidratada se ajustan en función de la determinación del contenido de principio activo y el contenido de agua del mismo.

** Se emplea agua purificada como auxiliar tecnológico en la granulación por vía húmeda y en el recubrimiento con película acuosa. Se elimina prácticamente en su totalidad durante el proceso de fabricación.

Acción terapéutica

Antiviral de uso sistémico, otros antivirales.

Firmado digitalmente por:
CRESTA Luis Alberto
DNI13.336.789 Director Técnico

Revisión mayo 2020: ORIGINAL.

1

Indicaciones

Xofluza está indicado para el tratamiento de la gripe aguda sin complicaciones en pacientes de 12 años de edad o mayores que hayan presentado síntomas durante no más de 48 horas y:

- por lo demás sanos, o
- que presentan un riesgo elevado de desarrollar complicaciones relacionadas con la gripe.

Limitaciones de uso

Los virus de la gripe cambian en el tiempo, y los factores como el tipo o subtipo de virus, la aparición de resistencia o los cambios en la virulencia de los virus pueden reducir el beneficio clínico de los fármacos antivirales. Considere la información disponible acerca de los patrones de sensibilidad para los virus de la gripe existentes al momento de decidir sobre el uso de Xofluza.

Características farmacológicas - Propiedades

Código ATC: J05AX25.

Grupo farmacoterapéutico: Antiviral de uso sistémico, Otros antivirales.

Propiedades farmacodinámicas

Farmacología clínica

Mecanismo de acción

Baloxavir marboxil es un fármaco antiviral que actúa contra el virus de la gripe (*véase Microbiología*).

Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca

A una exposición del doble de la esperada según la dosis recomendada, Xofluza no prolongó el intervalo QTc.

Relaciones entre la exposición y la respuesta

Cuando se administra la dosis de Xofluza en función del peso corporal, de acuerdo con lo recomendado (40 mg en pacientes con un peso de 40 – 80 kg y 80 mg en pacientes con un peso de al menos 80 kg), no se ha observado ninguna diferencia en la relación exposición-respuesta (tiempo hasta el alivio de los síntomas de la gripe en la población de pacientes por lo demás sanos o el tiempo hasta la mejoría de los síntomas de la gripe en la población de pacientes con riesgo elevado) con baloxavir.

Revisión mayo 2020: ORIGINAL.

2

Microbiología

Mecanismo de acción

Baloxavir marboxil es un profármaco que se convierte por hidrólisis en baloxavir, el principio activo que actúa contra el virus de la gripe. Baloxavir inhibe la actividad endonucleasa de la proteína de polimerasa ácida (PA), una enzima específica del virus de la gripe en el complejo viral de ARN polimerasa necesario para la transcripción del gen viral, lo que deriva en la inhibición de la replicación del virus de la gripe. Los valores de la concentración inhibidora del 50% (IC₅₀) de baloxavir variaron de 1,4 a 3,1 nM (n = 4) para los virus de la gripe A y de 4,5 a 8,9 nM (n = 3) para los virus de la gripe B en un ensayo de PA con actividad endonucleasa. Los virus con sensibilidad reducida a baloxavir presentan sustituciones de aminoácidos en la proteína PA.

Actividad antiviral

Se determinó la actividad antiviral de baloxavir contra cepas de laboratorio y cepas clínicas aisladas de los virus de la gripe A y B en un ensayo de reducción en placa basado en células MDCK. Las medianas de los valores de concentración efectiva al 50% (EC₅₀) de baloxavir fueron de 0,73 nM (n = 31; rango de: 0,20-1,85 nM) para las cepas del subtipo A/H1N1, 0,83 nM (n = 33; rango de: 0,35-2,63 nM) para las cepas del subtipo A/H3N2 y 5,97 nM (n = 30; rango de: 2,67-14,23 nM) para las cepas del tipo B. En un ensayo de reducción para la titulación viral basado en células MDCK, los valores de concentración efectiva al 90% (EC₉₀) de baloxavir contra los subtipos aviáres A/H5N1 y A/H7N9 se encontraron dentro del rango de 0,80 a 3,16 nM. La relación entre la actividad antiviral en el cultivo celular y la respuesta clínica al tratamiento en humanos no se ha establecido.

Resistencia

Cultivo celular: Las cepas aisladas del virus de la gripe A con una sensibilidad reducida a baloxavir se seleccionaron mediante el pasaje seriado del virus en un cultivo celular en presencia de concentraciones elevadas de baloxavir. La sensibilidad reducida del virus de la gripe A a baloxavir fue atribuida a las sustituciones de aminoácidos I38T (A/H1N1 y A/H3N2) y E199G (A/H3N2) en la proteína PA del complejo viral de ARN polimerasa.

Estudios clínicos: En estudios clínicos, se observaron virus de la gripe A y B con sustituciones de aminoácidos emergentes del tratamiento en posiciones asociadas con una sensibilidad reducida a baloxavir en el cultivo celular (Tabla 1). Las frecuencias globales de las sustituciones de aminoácidos emergentes del tratamiento asociadas con una sensibilidad reducida a baloxavir en los Estudios 1, 2 y 3 (véase *Estudios clínicos*) fueron del 2,7% (5/182), del 11% (39/370) y del 5,5% (16/290), respectivamente.

Tabla 1. Sustituciones de aminoácidos emergentes del tratamiento en PA asociadas con una sensibilidad reducida a baloxavir

Tipo/subtipo de gripe	A/H1N1	A/H3N2	B
Sustitución de aminoácidos	E23K/R, I38F/N/T	E23G/K, A37T, I38M/T, E199G	I38T

Ninguna de las sustituciones emergentes del tratamiento relacionadas con la sensibilidad reducida a baloxavir se identificó en los virus de muestras respiratorias previas al tratamiento en los estudios clínicos. Las cepas que contenían sustituciones que se sabía que estaban asociadas a una reducción en la sensibilidad a baloxavir se identificaron en aproximadamente el 0,05% de las secuencias de PA en la base de datos del Centro Nacional de Información sobre Biotecnología/GenBank (*National Center for Biotechnology Information/GenBank*) (consultado en agosto del 2018).

Los profesionales de la salud que receten el medicamento deben considerar la información de farmacovigilancia disponible en la actualidad acerca de los patrones de sensibilidad del virus de la gripe al fármaco y los efectos del tratamiento al momento de decidir el uso de Xofluza.

Resistencia cruzada

No se prevé la resistencia cruzada entre baloxavir y los inhibidores de la neuraminidasa (NA), o entre baloxavir y los inhibidores de la bomba de protones M2 (adamantanos) debido a que estos fármacos se dirigen a diferentes proteínas virales. Baloxavir actúa contra las cepas resistentes a los inhibidores de la NA, que incluyen los virus A/H1N1 y A/H5N1 con la sustitución de NA H275Y (numeración A/H1N1), el virus A/H3N2 con las sustituciones NA E119V y R292K, el virus A/H7N9 con la sustitución NA R292K (numeración A/H3N2) y el virus de tipo B con las sustituciones NA R152K y D198E (numeración A/H3N2). El inhibidor de la NA oseltamivir actúa contra los virus con sensibilidad reducida a baloxavir, que incluyen el virus A/H1N1 con sustituciones PA E23K o I38F/T, el virus A/H3N2 con sustituciones PA E23G/K, A37T, I38M/T o E199G y el virus de tipo B con la sustitución PA I38T. El virus de la gripe puede contener sustituciones de aminoácidos en la PA que reducen la sensibilidad a baloxavir y al mismo tiempo contienen sustituciones relacionadas con la resistencia para los inhibidores de la NA y los inhibidores de la bomba de protones M2. No se ha establecido la relevancia clínica de las evaluaciones de la resistencia cruzada fenotípica.

Respuesta inmunitaria

No se han realizado estudios de interacción con vacunas para la gripe y baloxavir marboxil.

Estudios clínicos

Tratamiento de la gripe aguda sin complicaciones – Pacientes por lo demás sanos

Dos estudios clínicos aleatorizados, controlados, a doble-ciego en dos temporadas de la gripe diferentes evaluaron la eficacia y la seguridad de Xofluza en individuos por lo demás sanos con gripe aguda sin complicaciones.

En el Estudio 1, un estudio de fase II, controlado con placebo, de determinación de la dosis, se comparó una única dosis oral de Xofluza con placebo en 400 pacientes adultos de 20 a 64 años de edad en Japón. Todos los participantes en el Estudio 1 eran asiáticos, la mayoría eran hombres (62%) y la media de la edad fue de 38 años. En este estudio, entre los participantes que recibieron Xofluza y que se sometieron a la tipificación del virus de la gripe, la cepa de la gripe A/H1N1 fue predominante (63%), seguida de la gripe B (25%) y la gripe A/H3N2 (12%).

En el Estudio 2 (NCT02954354), un estudio de fase III, con control activo y con placebo, se evaluó Xofluza en 1.436 adultos y adolescentes con signos y síntomas de gripe en los EE.UU. y en Japón. Los participantes tenían de 12 a 64 años de edad y un peso de al menos 40 kg. Los adultos de entre los 20 y los 64 años de edad recibieron Xofluza en función del peso corporal (los pacientes con un peso de 40 kg a menos de 80 kg recibieron 40 mg y los pacientes con un peso de 80 kg o más recibieron 80 mg) o placebo en una dosis única oral el día 1 u oseltamivir dos veces al día durante 5 días. Los participantes en los grupos de Xofluza y placebo recibieron un placebo durante la administración de oseltamivir después de la administración de Xofluza en función del peso o placebo en ese grupo. Los participantes adolescentes de 12 a menos de 20 años de edad recibieron Xofluza o placebo como una dosis oral única.

El 78% de los participantes en el Estudio 2 eran asiáticos, el 17% era blanco y el 4% era negro o afroamericano. La media de la edad fue de 34 años, y el 11% de los participantes tenían menos de 20 años de edad; el 54% de los participantes eran hombres y el 46% mujeres. En el Estudio 2, 1.062 de los 1.436 pacientes incluidos presentaban gripe confirmada por RT-PCR y fueron incluidos en el análisis de eficacia (Xofluza n = 455, placebo n = 230 u oseltamivir n = 377). Entre los participantes que recibieron Xofluza y que se sometieron a la tipificación del virus de la gripe, la cepa predominante fue la de la gripe A/H3N2 (90%), seguida de la gripe B (9%) y la gripe A/H1N1 (2%).

En ambos Estudios 1 y 2, los participantes elegibles tenían una temperatura axilar de al menos 38°C, al menos un síntoma respiratorio moderado o severo (tos, congestión nasal o dolor de garganta), y al menos un síntoma sistémico moderado o severo (dolor de cabeza, febrícula o escalofríos, dolor muscular o en las articulaciones o cansancio) y todos recibieron tratamiento dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas. Los sujetos que participaron en el estudio debieron autoevaluar los síntomas de la gripe como “ninguno”, “leves”, “moderados” o “severos” dos veces al día. La población de eficacia primaria se definió como aquellos con una prueba de diagnóstico de la gripe rápida positiva (Estudio 1) o con resultados positivos en RT-PCR para la gripe (Estudio 2) en el ingreso al estudio.

El criterio de valoración primario en ambos estudios, el tiempo hasta el alivio de los síntomas, se definió como el tiempo en el que los siete síntomas (tos, dolor de garganta, congestión nasal, dolor de cabeza, febrícula, mialgia y cansancio) fueron evaluados por el participante como ninguno o leve durante al menos 21,5 horas.

En ambos estudios, el tratamiento con Xofluza en la dosis recomendada derivó en una cantidad de tiempo significativamente menor a nivel estadístico hasta el alivio de los síntomas en comparación con placebo en la población de eficacia primaria (Tablas 2 y 3).

Tabla 2. Tiempo hasta el alivio de los síntomas después de una única dosis en participantes adultos por lo demás sanos con gripe aguda sin complicaciones en el Estudio 1 (mediana de horas)

	Xofluza 40 mg (IC del 95%^a) n = 100	Placebo (IC del 95%^a) n = 100
Adultos (20 a 64 años de edad)	50 horas ^b (45, 64)	78 horas (68, 89)

^a IC: intervalo de confianza.

^b El tratamiento con Xofluza derivó en una cantidad de tiempo significativamente menor a nivel estadístico hasta el alivio de los síntomas en comparación con placebo utilizando la prueba de Gehan-Breslow o generalizada de Wilcoxon (valor de p : 0,014; ajustado por multiplicidad utilizando el método Bonferroni). El análisis primario utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox no logró la significación estadística (valor de p : 0,165).

Tabla 3. Tiempo hasta el alivio de los síntomas después de una única dosis en participantes por lo demás sanos de 12 años de edad y mayores con gripe aguda sin complicaciones en el Estudio 2 (mediana de horas)

	Xofluza 40 mg u 80 mg (IC del 95%^a) n = 455	Placebo (IC del 95%^a) n = 230
Participantes (\geq 12 años de edad)	54 horas ^b (50, 59)	80 horas (73, 87)

^a IC: intervalo de confianza.

^b El tratamiento con Xofluza derivó en una cantidad de tiempo significativamente menor a nivel estadístico hasta el alivio de los síntomas en comparación con placebo utilizando la prueba de Peto-Prentice o generalizada de Wilcoxon (valor de p : <0,001).

En el Estudio 2, no hubo diferencia en el tiempo hasta el alivio de los síntomas entre los participantes (edad \geq 20) que recibieron Xofluza (54 horas) y aquellos que recibieron oseltamivir (54 horas). Para los participantes adolescentes (de 12 a 17 años) en el Estudio 2, la mediana de tiempo hasta el alivio de los síntomas para los participantes con infección por el virus de la gripe y que recibieron Xofluza ($n = 63$) fue de 54 horas (IC del 95% de 43, 81) en comparación con 93 horas (IC del 95% de 64, 118) en el grupo de placebo ($n = 27$).

La cantidad de participantes que recibieron Xofluza a la dosis recomendada y que estaban infectados con el virus de la gripe B fue limitada; incluyeron 24 participantes en el Estudio 1 y 38 en el Estudio 2. En el subconjunto de gripe B en el Estudio 1, la mediana de tiempo hasta el alivio de los síntomas en los participantes que recibieron una dosis de 40 mg de Xofluza fue de 63 horas (IC del 95% de 43, 70) en comparación con 83 horas (IC del 95% de 58, 93) en participantes que recibieron placebo. En el subconjunto de gripe B del Estudio 2, la mediana de tiempo hasta el alivio de los síntomas en los participantes que recibieron 40 mg u 80 mg de Xofluza fue de 93 horas (IC del 95% de 53, 135) en comparación con 77 horas (IC del 95% de 47, 189) en los participantes que recibieron placebo.

Tratamiento de la gripe aguda sin complicaciones – Pacientes con riesgo elevado

El Estudio 3 (NCT02949011) fue un estudio aleatorizado, a doble-ciego, con control activo y con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de una dosis oral única de Xofluza en comparación con placebo u oseltamivir en participantes adultos y adolescentes de 12 años o más con gripe con riesgo elevado de desarrollar complicaciones relacionadas con la gripe.

Un total de 2.182 participantes con signos y síntomas de gripe fueron asignados aleatoriamente para recibir una dosis oral única de 40 mg u 80 mg de Xofluza en función del peso corporal (los pacientes con un peso de 40 a 80 kg recibieron 40 mg y aquellos con un peso mayor o igual a 80 kg recibieron 80 mg) (n = 729), oseltamivir 75 mg dos veces por día durante 5 días (n = 725) o placebo (n = 728). El 28% de los pacientes eran asiáticos, el 59% eran caucásicos y el 10% eran de raza negra o afroamericanos. La media de la edad fue de 52 años, y el 3% de los pacientes tenían menos de 18 años de edad; el 43% de los pacientes eran hombres y el 57% mujeres.

Los factores de riesgo elevado se basaron en la definición de los Centros para el Control de Enfermedades de factores de salud que pueden aumentar el riesgo de desarrollar complicaciones serias a partir de la gripe. La mayoría de los pacientes presentaban asma o enfermedad pulmonar crónica subyacente, diabetes, enfermedad cardíaca, obesidad mórbida o tenían 65 años de edad o más.

En el Estudio 3, 1.158 de los 2.182 pacientes incluidos presentaban gripe confirmada por RT-PCR y fueron incluidos en el análisis de eficacia (Xofluza n = 385, placebo n = 385 u oseltamivir n = 388). Entre los pacientes en los que se identificó solo un tipo/subtipo de virus de la gripe, el 50% estaban infectados por el subtipo A/H3N2, el 43% por el tipo B y el 7% por el subtipo A/H1N1.

Los pacientes elegibles presentaban una temperatura axilar no menor a los 38°C, al menos un síntoma respiratorio moderado o severo (tos, congestión nasal o dolor de garganta), y al menos un síntoma sistémico moderado o severo (dolor de cabeza, febrícula o escalofríos, dolor muscular o articular, o cansancio) y todos fueron tratados dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas. Se les solicitó a los participantes del estudio que autoevaluaran los síntomas de la gripe como “ninguno”, “leve”, “moderado” o “severo” dos veces al día. Un total de 215 pacientes (19%) tenían síntomas preexistentes (tos, dolor muscular o articular, o cansancio) asociados a una enfermedad subyacente de riesgo elevado que empeoraron debido a la infección por el virus de la gripe. El criterio de valoración de eficacia primario fue el tiempo hasta la mejoría de los síntomas de la gripe (tos, dolor de garganta, dolor de cabeza, congestión nasal, febrícula o escalofríos, dolor muscular o articular, y cansancio). Este criterio de valoración incluyó el alivio de los nuevos síntomas y la mejoría de cualquier síntoma preexistente que hubiera empeorado debido a la gripe.

Se observó una mejoría estadísticamente significativa en el criterio de valoración primario para Xofluza en comparación con placebo (véase la Tabla 4).

Tabla 4. Tiempo hasta la mejoría de los síntomas luego de una única dosis en pacientes con riesgo elevado de 12 años de edad o más con gripe aguda sin complicaciones en el Estudio 3 (mediana de la cantidad de horas)

Xofluza 40/80 mg (IC del 95%) ^a n = 385	Placebo (IC del 95%) ^a n = 385
73 ^b (67, 85)	102 ^b (93, 113)

^a IC: intervalo de confianza.

^b El tratamiento con Xofluza resultó en una reducción significativa en el tiempo hasta la mejoría de los síntomas de la gripe en comparación con placebo utilizando la prueba de Peto-Prentice o generalizada de Wilcoxon (valor de p : <0,001).

No se observó una diferencia estadísticamente significativa en la mediana de tiempo hasta la mejoría de los síntomas de la gripe en los participantes que recibieron Xofluza (73 horas) y aquellos que recibieron oseltamivir (81 horas). La mediana de tiempo hasta la mejoría de los síntomas de la gripe en el número limitado de participantes adolescentes de 12 a 17 años con infección por el virus de la gripe fue similar para aquellos que recibieron Xofluza (188 horas) o placebo (191 horas) (n = 13 y n = 12, respectivamente).

Para los participantes con infección por el virus de tipo B, la mediana de tiempo hasta la mejoría de los síntomas de la gripe fue de 75 horas en el grupo de Xofluza (IC del 95% de 67, 90) en comparación con 101 horas en el grupo de placebo (IC del 95% de 83, 116).

Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética

Baloxavir marboxil es un profármaco que se convierte casi completamente en su metabolito activo, baloxavir, luego de la administración por vía oral.

En el estudio2, con la dosis recomendada de 40 mg para los participantes con un peso por debajo de los 80 kg, la media (CV%) de los valores de la $C_{m\acute{a}x}$ y ABC_{0-inf} de baloxavir fue de 96,4 ng/ml (45,9%) y 6.160 ng·h/ml (39,2%), respectivamente. Con la dosis recomendada de 80 mg para los participantes con un peso de 80 kg o más, la media (CV%) de los valores de la $C_{m\acute{a}x}$ y ABC_{0-inf} de baloxavir fue de 107 ng/ml (47,2%) y 8.009 ng·h/ml (42,4%), respectivamente. Remítase a la Tabla 5 para ver los parámetros farmacocinéticos de baloxavir en individuos sanos. El perfil farmacocinético de Xofluza fue similar para pacientes tanto adultos como adolescentes por lo demás sanos y aquellos con riesgo elevado de desarrollar complicaciones relacionadas con la gripe.

Tabla 5. Parámetros farmacocinéticos de baloxavir en plasma

Absorción	
T _{máx} (h) ^a	4
Efecto de la comida (en relación con la toma en ayunas) ^b	C _{máx} : ↓48%, ABC _{0-inf} : ↓36%
Distribución	
% de unión a las proteínas séricas humanas ^c	92,9 – 93,9
Proporción de células sanguíneas en la sangre	48,5% - 54,4%
Volumen de distribución (V/F, l) ^d	1.180 (20,8%)
Eliminación	
Vía principal de eliminación	Metabolismo
Depuración (CL/F, l/h) ^d	10,3 (22,5%)
t _{1/2} (h) ^{d, e}	79,1 (22,4%)
Metabolismo	
Vías metabólicas ^f	UGT1A3, CYP3A4
Excreción	
% de dosis excretado en orina ^g	14,7 (radioactividad total), 3,3 (baloxavir)
% de dosis excretado en las heces ^g	80,1 (radioactividad total)

^a Mediana.

^b Alimentos: aproximadamente 400 a 500 kcal que incluyen 150 kcal de grasas.

^c *in vitro*.

^d Media geométrica (CV% geométrica).

^e Semivida de eliminación terminal aparente.

^f Baloxavir es metabolizado principalmente por UGT1A3 con una contribución menor de CYP3A4.

^g Relación entre la radioactividad y la dosis de baloxavir marboxil [¹⁴C] radiomarcado en un estudio de balance de masa.

Poblaciones específicas

No hubo diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de baloxavir en función de la edad (adolescentes en comparación con adultos) o el sexo.

Revisión mayo 2020: ORIGINAL.

9

Pacientes con insuficiencia renal

Un análisis farmacocinético de la población no identificó un efecto clínicamente significativo de la función renal en la farmacocinética de baloxavir en pacientes con una depuración de la creatinina (ClCr) de 50 ml/min y superior. No se evaluaron los efectos de la insuficiencia renal severa en la farmacocinética de baloxavir marboxil o su metabolito activo, baloxavir.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de baloxavir en un estudio clínico que comparó la farmacocinética de baloxavir en participantes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) con participantes con función hepática normal.

No se evaluó la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Peso corporal

El peso corporal tuvo un efecto significativo en la farmacocinética de baloxavir (a medida que el peso corporal aumenta, la exposición a baloxavir disminuye). Al administrar la dosis recomendada en función del peso, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la exposición entre los grupos con diferentes pesos corporales.

Raza/origen étnico

Según un análisis farmacocinético de la población, la exposición a baloxavir es aproximadamente un 35% inferior en los individuos no asiáticos en comparación con los asiáticos; esta diferencia no se considera clínicamente significativa al administrar la dosis recomendada.

Estudios de interacción del fármaco

Estudios clínicos

No se observaron cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de baloxavir marboxil y su metabolito activo, baloxavir, cuando se lo administró con itraconazol (inhibidor potente combinado de CYP3A y P-gp), probenecid (inhibidor de UGT) u oseltamivir.

No se observaron cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de los siguientes fármacos al administrarlos de forma concomitante con baloxavir marboxil: midazolam (sustrato de CYP3A4), digoxina (sustrato de P-gp), rosuvastatina (sustrato de BCRP) u oseltamivir.

Estudios in vitro en los que el potencial de interacción del fármaco no se evaluó clínicamente de forma exhaustiva

Enzimas del citocromo P450 (CYP): Baloxavir marboxil y su metabolito activo, baloxavir, no inhibieron las CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Baloxavir marboxil y su metabolito activo, baloxavir, no indujeron las CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Enzimas de uridina difosfato (UDP)-glucuronosil transferasas (UGT): Baloxavir marboxil y su metabolito activo, baloxavir, no inhibieron las UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 o UGT2B15.

Sistemas de transporte: Tanto baloxavir marboxil como baloxavir son sustratos de la glicoproteína P (P-gp, por sus siglas en inglés). Baloxavir no inhibió los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP, por sus siglas en inglés) 1B1, OATP1B3, el transportador de cationes orgánicos (OCT, por sus siglas en inglés) 1, OCT 2, el transportador de aniones orgánicos (OAT, por sus siglas en inglés) 1, OAT3, la proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE, por sus siglas en inglés) 1 o MATE2K.

Potencial para las interacciones con cationes polivalentes: Baloxavir puede formar un quelante con cationes polivalentes como el calcio, el aluminio o el magnesio en los alimentos o los medicamentos. Se observó una disminución significativa en la exposición a baloxavir al administrar Xofluzá de forma concomitante con calcio, aluminio, magnesio o hierro en monos. No se han realizado estudios en seres humanos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis, mutagénesis y afectación de la fertilidad

Carcinogénesis

No se realizaron estudios de carcinogénesis con baloxavir marboxil.

Mutagénesis

Baloxavir marboxil y el metabolito activo, baloxavir, no fueron mutagénicos en ensayos de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* que incluyeron ensayos de mutación bacteriana en *S. typhimurium* y *E. coli*, pruebas de micronúcleos con células de mamíferos cultivadas y en el ensayo de micronúcleos de roedores.

Afectación de la fertilidad

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, se administraron dosis de baloxavir marboxil en 20, 200, 1.000 mg/kg/día a las hembras durante las 2 semanas previas al apareamiento, durante el período de apareamiento y hasta el día 7 del embarazo. Los machos recibieron dosis durante las 4 semanas previas al apareamiento y durante todo el período de apareamiento. No se observaron efectos en la fertilidad, el desempeño en el apareamiento o en el desarrollo embrionario temprano en ningún nivel de dosis, lo que derivó en una exposición sistémica al fármaco (ABC) de aproximadamente 5 veces la DMRH.

Posología y formas de administración

Inicie el tratamiento con Xofluza dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas de la gripe.

Xofluza se toma por vía oral como una única dosis y se puede tomar con o sin alimentos. Sin embargo, se debe evitar la administración concomitante de Xofluza con productos lácteos, bebidas fortificadas con calcio, laxantes que contengan cationes polivalentes, antiácidos o suplementos orales (por ejemplo, calcio, hierro, magnesio, selenio o zinc) (*véanse Interacciones y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores)

La dosis recomendada de Xofluza en pacientes de 12 años de edad o mayores es una única dosis en función del peso corporal, como se detalla a continuación:

Tabla 6. Dosis recomendada de Xofluza en adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores

Peso corporal del paciente (kg)	Dosis oral única recomendada
De 40 kg a menos de 80 kg	Dos comprimidos de 20 mg administrados al mismo tiempo para formar una dosis única total de 40 mg (envase con un blíster con 2 comprimidos y envase con un blíster con 4 comprimidos)
80 kg o más	Dos comprimidos de 40 mg administrados al mismo tiempo para formar una dosis única total de 80 mg (envase con un blíster con 1 comprimido y envase con un blíster con 2 comprimidos)

Contraindicaciones

Xofluza está contraindicado para los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a baloxavir marboxil o a cualquiera de sus excipientes. Las reacciones alérgicas serias observadas han incluido anafilaxia, angioedema, urticaria y eritema multiforme (*véase Precauciones y advertencias*).

Precauciones y advertencias

Hipersensibilidad

Se han informado casos de anafilaxia, urticaria, angioedema y eritema multiforme en la experiencia durante la poscomercialización con Xofluza. Debe indicarse el tratamiento adecuado si ocurre o se sospecha de una reacción alérgica. El uso de Xofluza está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Xofluza (*véanse Contraindicaciones y Reacciones adversas*).

Revisión mayo 2020: ORIGINAL.

12

Riesgos de infecciones bacterianas

No se dispone de evidencia de la eficacia de Xofluza en ninguna enfermedad provocada por agentes patógenos que no sean los virus de la gripe. Las infecciones bacterianas serias pueden comenzar con síntomas similares a los de la gripe, pueden coexistir con la gripe o pueden producirse como una complicación de la misma. No se ha demostrado que Xofluza evite esas complicaciones. El profesional de la salud que recete el medicamento debe prestar atención a las potenciales infecciones bacterianas secundarias y tratarlas según corresponda.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen del riesgo

No se dispone de datos sobre el uso de Xofluza en mujeres embarazadas para informar acerca de los riesgos de resultados adversos en el desarrollo relacionados con el fármaco. Existen riesgos para la madre y el feto relacionados con la infección por el virus de la gripe en el embarazo (*véase Consideraciones clínicas*). En estudios de reproducción en animales, no se observaron reacciones adversas en el desarrollo en ratas o conejos con la administración oral de baloxavir marboxil en exposiciones de aproximadamente 5 (ratas) y 7 (conejos) veces la exposición sistémica a baloxavir en la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) (*véase Datos*).

Se desconoce el riesgo hereditario estimado de anomalías congénitas importantes y de aborto para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo hereditario de anomalías congénitas, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo hereditario estimado de anomalías congénitas y aborto más importantes en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo para la madre y/o el embrión/feto relacionado con la enfermedad

Las mujeres embarazadas tienen un riesgo mayor de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe, lo que puede derivar en un embarazo y/o en un feto con resultados adversos, como la muerte de la madre, la muerte fetal, las anomalías congénitas, el parto prematuro, el bajo peso al nacer o un tamaño pequeño para la edad gestacional.

Datos

Datos en animales

Se administró baloxavir marboxil de forma oral a ratas embarazadas (20, 200 o 1.000 mg/kg/día desde el día 6 al 17 de gestación) y en conejos (30, 100 o 1.000 mg/kg/día del día 7 al 19 de gestación). No se observaron reacciones adversas embriofetales en ratas hasta la dosis máxima de baloxavir marboxil (1.000 mg/kg/día), lo que deriva en la exposición sistémica a baloxavir (ABC) de aproximadamente 5 veces la exposición en la DMRH. En conejos, se produjeron variaciones esqueléticas fetales en una dosis tóxica para la madre (1.000 mg/kg/día), lo que derivó en 2 abortos de los 19 embarazos. No se observaron reacciones adversas para la madre o embriofetales en conejos con la dosis intermedia (100 mg/kg/día), lo que derivó en una exposición sistémica a baloxavir (ABC) de aproximadamente 7 veces la exposición en la DMRH.

En el estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, se administró baloxavir marboxil por vía oral en dosis de 20, 200 y 1.000 mg/kg/día a partir del día de gestación 6 hasta el día 20 posterior al parto/de lactancia. No se observaron efectos significativos en la cría con una exposición sistémica de la madre a baloxavir (ABC) de aproximadamente 5 veces la exposición en la DMRH.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No hay información con respecto a la presencia de baloxavir marboxil en la leche humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Se detectó la presencia de baloxavir y sus metabolitos relacionados en la leche de las ratas lactantes (*véase Datos*). Se deben considerar los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir el tratamiento con Xofluza y cualquier otra reacción adversa potencial que el fármaco o la condición subyacente de la madre pudieran provocar en el lactante.

Datos

En un estudio sobre lactancia, se observó que baloxavir y sus metabolitos relacionados se excretan en la leche de las ratas lactantes que recibieron baloxavir marboxil (1 mg/kg) el día 11 posterior al parto/de lactancia, con una concentración máxima en la leche de aproximadamente 5 veces las concentraciones plasmáticas de la madre observadas a las 2 horas posteriores a la dosis. No se observaron efectos de baloxavir marboxil en el crecimiento y el desarrollo después del nacimiento en las crías lactantes con la máxima dosis oral evaluada en ratas. La exposición sistémica materna fue de aproximadamente 5 veces la exposición a baloxavir en humanos en la DMRH.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de Xofluza para el tratamiento de la gripe aguda sin complicaciones se ha establecido en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores con un peso de al menos 40 kg (*véanse Reacciones adversas y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos*). La seguridad y la eficacia de Xofluza aún no se han establecido en pacientes pediátricos de menos de 12 años de edad.

Tratamiento de la gripe aguda sin complicaciones en pacientes por lo demás sanos

La seguridad y la eficacia de Xofluza en pacientes pediátricos por lo demás sanos de 12 años o mayores que pesan al menos 40 kg está respaldada por un estudio aleatorizado, a doble-ciego, controlado (Estudio 2) (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos*). En este estudio de fase III, 117 adolescentes de 12 a 17 años fueron asignados aleatoriamente y recibieron Xofluza (n = 76) o placebo (n = 41). La mediana de tiempo hasta el alivio de los síntomas en los participantes adolescentes de 12 a 17 años con infección por el virus de la gripe fue de 54 horas y de 93 horas para los participantes que recibieron Xofluza (n = 63) o placebo (n = 27), respectivamente, y fue comparable con aquella observada en la población global del estudio (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos*). Las reacciones adversas notificadas en adolescentes fueron similares a las notificadas para los adultos (*véase Reacciones adversas*).

Tratamiento de la gripe aguda sin complicaciones en pacientes pediátricos con riesgo elevado de complicaciones relacionadas con la gripe

La seguridad y la eficacia de Xofluza en pacientes pediátricos por lo demás sanos de 12 años o mayores que pesan al menos 40 kg está respaldado por extrapolación de un estudio clínico en pacientes adultos y adolescentes por lo demás sanos con gripe aguda sin complicaciones (Estudio 2), y de un estudio clínico de fase III, aleatorizado, a doble-ciego, controlado en pacientes adultos con riesgo elevado de desarrollar complicaciones relacionadas con la gripe (Estudio 3) en el que 38 pacientes adolescentes de 12 a 17 años fueron asignados aleatoriamente y recibieron Xofluza (n = 21) o placebo (n = 17). La mediana de tiempo hasta la mejoría de los síntomas de la gripe en el número limitado de participantes adolescentes de 12 a 17 años con infección por el virus de la gripe fue similar para los pacientes que recibieron Xofluza (188 horas) o placebo (191 horas) (n = 13 y n = 12, respectivamente) (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos*). Las reacciones adversas notificadas en adolescentes fueron similares a las notificadas para los adultos (*véase Reacciones adversas*).

Uso en geriatría

Se han establecido la seguridad y la eficacia de Xofluza en participantes de 65 años o mayores, y están respaldadas por un estudio clínico aleatorizado, a doble-ciego, controlado (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos*). En el Estudio 3, de los 730 pacientes tratados con Xofluza con riesgo elevado de complicaciones relacionadas con la gripe, 209 (29%) tenían 65 años o más. La mediana de tiempo hasta la mejoría de los síntomas de la gripe en pacientes de 65 años o mayores fue de 70 horas en pacientes que recibieron Xofluza (n = 112) y de 88 horas en aquellos que recibieron placebo (n = 102). El perfil de seguridad observado para esta población fue similar a aquella notificada en la población global del estudio, con excepción de náuseas, que se informó en el 6% de los pacientes ancianos en comparación con un 1% en los pacientes de 18 a 64 años.

Interacciones

Efectos de otros fármacos sobre Xofluza

La administración concomitante con productos que contienen cationes polivalentes puede reducir las concentraciones plasmáticas de baloxavir, lo que a su vez puede reducir la eficacia de Xofluza. Evite la administración concomitante de Xofluza con laxantes que contengan cationes polivalentes, antiácidos o suplementos orales (por ejemplo, calcio, hierro, magnesio, selenio o zinc).

Vacunas

No se ha evaluado el uso concomitante de Xofluza con la vacuna intranasal de virus vivos atenuados para la gripe (LAIV, por sus siglas en inglés). La administración concomitante de fármacos antivirales puede inhibir la replicación viral de la LAIV y, por lo tanto, puede reducir la efectividad de la vacuna LAIV. No se han evaluado las interacciones entre las vacunas para la gripe inactivadas y Xofluza.

Reacciones adversas

Experiencia de estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en estudios clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

El perfil de seguridad de Xofluza se basa en datos de 3 estudios controlados con placebo, en los cuales un total de 1.640 participantes recibieron Xofluza: 1.334 pacientes (81%) tenían 18 a 64 años, 209 pacientes (13%) eran adultos (de 65 años o mayores) y 97 pacientes (6%) eran adolescentes (de 12 a 17 años de edad). Estos estudios incluyeron a pacientes adultos y adolescentes por lo demás sanos (n = 910) y pacientes con riesgo elevado de desarrollar complicaciones relacionadas con la gripe (n = 730). De estos participantes, 1.440 recibieron Xofluza en la dosis recomendada (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos*).

La Tabla 7 muestra las reacciones adversas más frecuentes (independientemente de la evaluación de causalidad) notificadas en al menos el 1% de los participantes adultos y adolescentes que recibieron Xofluza en la dosis recomendada en los Estudios 1, 2 y 3.

Tabla 7. Incidencia de las reacciones adversas que se produjeron en al menos el 1% de los participantes que recibieron Xofluza en los Estudios 1, 2 y 3 sobre la gripe aguda sin complicaciones

Reacción adversa	Xofluza (n = 1.440)	Placebo (n = 1.136)
Diarrea	3%	4%
Bronquitis	3%	4%
Náuseas	2%	3%
Sinusitis	2%	3%
Dolor de cabeza	1%	1%

Experiencia durante la poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante la poscomercialización con el uso de Xofluza. Dado que estas reacciones fueron informadas en forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible realizar una estimación confiable de la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a Xofluza.

Organismo en general

Inflamación del rostro, los párpados o la lengua, disfonía, angioedema, reacciones anafilácticas, *shock* anafiláctico, reacciones anafilactoides.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea, urticaria, eritema multiforme.

Trastornos gastrointestinales

Vómitos, diarrea con sangre, melena, colitis.

Trastornos psiquiátricos

Delirio, comportamiento anormal y alucinaciones.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Xofluza® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243)_o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

***“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”***

Sobredosificación

El tratamiento de una sobredosis con Xofluza debe constar de medidas complementarias generales que incluyen el control de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. No hay un antídoto específico para la sobredosis con Xofluza.

La eliminación significativa de baloxavir por diálisis es poco probable debido a una alta unión a proteínas séricas (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas, Estudios clínicos*).

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;


Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

Observaciones particulares

Precauciones especiales de conservación

Conservar los comprimidos recubiertos en el blíster del envase a temperatura entre 20°C a 25°C; se permiten oscilaciones entre los 15°C y 30°C.

Aspecto y contenido del envase

- Comprimidos recubiertos de 20 mg, de color blanco o amarillo claro, oblongos, impresos en bajo relieve con “772” en un lado y “20” en el otro.
Envases con 2 y 4 comprimidos recubiertos.

- Comprimidos recubiertos de 40 mg, de color blanco o amarillo claro, oblongos, impresos en bajo relieve con “BXM40” en un lado.
Envases con 1 y 2 comprimidos recubiertos.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Comprimidos recubiertos con 20 mg	envases con 2 y 4
Comprimidos recubiertos con 40 mg	envases con 1 y 2

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

Revisión mayo 2020: ORIGINAL.

18

Fabricado para: F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Basilea, Suiza

Por: Shionogi Pharma Co., Ltd.,
Osaka, Japón

Acondicionado por: Sharp Corporation,
Conshohocken, Estados Unidos.

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico.

Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de última revisión: mayo 2020.
IMA (2018-0016)+NI [HR](2019-0003)+RI+FDA (4339817+4503585)+ ANMAT(C° razón social, rta 3° cp y nvo link RA)+CDS: 4.0(N/A)+5.0(N/A)+6.0C.



MARGARIDE Andrea Rosana
CUIL 27181390676

Revisión mayo 2020: ORIGINAL.



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

19

PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES

Blíster

**Xofluza®
Baloxavir marboxil**

Roche

**20 mg
Comprimidos recubiertos**

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

Fecha de última revisión: diciembre 2019.

IMA (2018-0016)+NI [HR](2019-0003)+RI+FDA (4339817+4503585)+ ANMAT(C° razón social y rta 2° cp)+CDS: 4.0(N/A)+5.0(N/A)+6.0C.



MARGARIDE Andrea Rosana
CUIL 27181390676

Revisión diciembre 2019: ORIGINAL.



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

1

PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES

Blíster

Xofluza®
Baloxavir marboxil

Roche

40 mg
Comprimidos recubiertos

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

Fecha de última revisión: diciembre 2019.

IMA (2018-0016)+NI [HR](2019-0003)+RI+FDA (4339817+4503585)+ ANMAT(C° razón social y rta 2° cp)+CDS: 4.0(N/A)+5.0(N/A)+6.0C.



MARGARIDE Andrea Rosana
CUIL 27181390676

Revisión diciembre 2019: ORIGINAL.



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

1

PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES

Envase con un blíster con 2 comprimidos recubiertos
Envase con un blíster con 4 comprimidos recubiertos

Xofluza®
Baloxavir marboxil

Roche

Industria japonesa
Expendio bajo receta

20 mg
Comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene baloxavir marboxil 20 mg, en un excipiente compuesto por:
Masa del núcleo del comprimido: lactosa monohidratada 77,9 mg, croscarmelosa sódica 5,5 mg, povidona (K25) 5,5 mg, celulosa microcristalina 11,4 mg, fumarato de estearilo y sodio 1,7 mg y agua purificada.

Masa de la capa de recubrimiento: Opadry White 03A48081 (hipromelosa, talco, dióxido de titanio E171) 4,8 mg, agua purificada y talco 0,2 mg.

Posología y formas de administración: véanse Prospecto Información para el Profesional e Información para el Paciente.

Vía de administración: oral.

Forma farmacéutica: comprimidos recubiertos.

Conservar los comprimidos recubiertos en el blíster del envase a temperatura entre 20°C a 25°C; se permiten oscilaciones entre los 15°C y 30°C.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Revisión diciembre 2019: ORIGINAL.

1

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

Fabricado para: F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Basilea, Suiza

Por: Shionogi Pharma Co., Ltd.,
Osaka, Japón

Acondicionado por: Sharp Corporation,
Conshohocken, Estados Unidos.

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico.

Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de última revisión: diciembre 2019.

IMA (2018-0016)+NI [HR](2019-0003)+RI+FDA (4339817+4503585)+ ANMAT(C° razón social y rta 2° cp)+CDS: 4.0(N/A)+5.0(N/A)+6.0C.



MARGARIDE Andrea Rosana
CUIL 27181390676

Revisión diciembre 2019: ORIGINAL.



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

2

PROYECTO DE RÓTULOS Y ENVASES

Envase con un blíster con 1 comprimido recubierto
Envase con un blíster con 2 comprimidos recubiertos

Xofluza®
Baloxavir marboxil

Roche

Industria japonesa
Expendio bajo receta

40 mg
Comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene baloxavir marboxil 40 mg, en un excipiente compuesto por:
Masa del núcleo del comprimido: lactosa monohidratada 155,8 mg, croscarmelosa sódica 11 mg, povidona (K25) 11 mg, celulosa microcristalina 22,8 mg, fumarato de estearilo y sodio 3,4 mg y agua purificada.

Masa de la capa de recubrimiento: Opadry White 03A48081 (hipromelosa, talco, dióxido de titanio E171) 7,6 mg, agua purificada y talco 0,3 mg.

Posología y formas de administración: véanse Prospecto Información para el Profesional e Información para el Paciente.

Vía de administración: oral.

Forma farmacéutica: comprimidos recubiertos.

Conservar los comprimidos recubiertos en el blíster del envase a temperatura entre 20°C a 25°C; se permiten oscilaciones entre los 15°C y 30°C.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Revisión diciembre 2019: ORIGINAL.

1

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

Fabricado para: F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Basilea, Suiza

Por: Shionogi Pharma Co., Ltd.,
Osaka, Japón

Acondicionado por: Sharp Corporation,
Conshohocken, Estados Unidos.

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico.

Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de última revisión: diciembre 2019.

IMA (2018-0016)+NI [HR](2019-0003)+RI+FDA (4339817+4503585)+ ANMAT(C° razón social y rta 2° cp)+CDS: 4.0(N/A)+5.0(N/A)+6.0C.



MARGARIDE Andrea Rosana
CUIL 27181390676

Revisión diciembre 2019: ORIGINAL.



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

2

Buenos Aires, 12 DE NOVIEMBRE DE 2020.-

DISPOSICIÓN N° 8372

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59331**

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

Titular de especialidad medicinal: PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.E I.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6574

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: XOFLUZA

Nombre Genérico (IFA/s): BALOXAVIR MARBOXIL

Concentración: 40 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)

BALOXAVIR MARBOXIL 40 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 155,8 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 11 mg NÚCLEO 1 POLIVINILPIRROLIDONA (POVIDONA K25) 11 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA 22,8 mg NÚCLEO 1 ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 3,4 mg NÚCLEO 1 AGUA PURIFICADA CSP NÚCLEO 1 OPADRY WHITE (03A48081) 7,6 mg CUBIERTA 1 TALCO 0,3 mg CUBIERTA 1 AGUA PURIFICADA CSP CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER OPA/ALU/PVC-ALU/PVC

Contenido por envase primario: BLISTER CON 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO.

BLISTER CON 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por envase secundario: ENVASE CON UN BLISTER CON 1 COMPRIMIDO RECUBIERTO.

ENVASE CON UN BLISTER CON 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 1, 2

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 20° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR LOS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

EN EL BLISTER DEL ENVASE A TEMPERATURA ENTRE 20°C A 25°C, CON EXCURSIONES PERMITIDAS ENTRE LOS 15°C 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

Código ATC: J05

Acción terapéutica: Antiviral de uso sistémico.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Xofluza está indicado para el tratamiento de la gripe aguda sin complicaciones en pacientes de 12 años de edad o mayores que hayan presentado síntomas durante no más de 48 horas y: · por lo demás sanos, o · que presentan un riesgo elevado de desarrollar complicaciones relacionadas con la gripe.

Limitaciones de uso Los virus de la gripe cambian en el tiempo, y los factores como el tipo o subtipo de virus, la aparición de resistencia o los cambios en la virulencia de los virus pueden reducir el beneficio clínico de los fármacos antivirales.

Considere la información disponible acerca de los patrones de sensibilidad para los virus de la gripe existentes al momento de decidir sobre el uso de Xofluza.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
SHIONOGI PHARMA & CO. LTD	5-1,MISHIMA 2-CHOME SETTSU, OSAKA 566-0022		JAPÓN (JAPÓN)

b)Acondicionamiento primario:

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

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
SHARP CORPORATION	23 CARLAND ROAD CONSHOHOCKEN, PA 19428 EE.UU.		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
SHARP CORPORATION	23 CARLAND ROAD CONSHOHOCKEN, PA 19428 EE.UU.		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I.	5641/12	RAWSON 3150- RICARDO ROJAS (TIGRE) BS AS	RICARDO ROJAS (TIGRE) - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA) - JAPÓN (JAPÓN)

País de origen: JAPÓN (JAPÓN)

País de procedencia del producto: SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA) - ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

Nombre comercial: XOFLUZA

Nombre Genérico (IFA/s): BALOXAVIR MARBOXIL

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

porcentual

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

BALOXAVIR MARBOXIL 20 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 77,9 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 5,5 mg NÚCLEO 1 POLIVINILPIRROLIDONA (POVIDONA K25) 5,5 mg NÚCLEO 1 CELULOSA MICROCRISTALINA 11,4 mg NÚCLEO 1 ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 1,7 mg NÚCLEO 1 AGUA PURIFICADA CSP NÚCLEO 1 OPADRY WHITE (03A48081) 4,8 mg CUBIERTA 1 TALCO 0,2 mg CUBIERTA 1 AGUA PURIFICADA CSP CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER OPA/ALU/PVC-ALU/PVC

Contenido por envase primario: BLISTER CON 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

BLISTER CON 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por envase secundario: ENVASE CON UN BLISTER CON 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

ENVASE CON UN BLISTER CON 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 2, 4

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 20° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR LOS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

EN EL BLISTER DEL ENVASE A TEMPERATURA ENTRE 20°C A 25°C, CON EXCURSIONES PERMITIDAS ENTRE LOS 15°C 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

Código ATC: J05

Acción terapéutica: Antiviral de uso sistémico.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Xofluza está indicado para el tratamiento de la gripe aguda sin complicaciones en pacientes de 12 años de edad o mayores que hayan presentado síntomas durante no más de 48 horas y: · por lo demás sanos, o · que presentan un riesgo elevado de desarrollar complicaciones relacionadas con la gripe.

Limitaciones de uso Los virus de la gripe cambian en el tiempo, y los factores como el tipo o subtipo de virus, la aparición de resistencia o los cambios en la virulencia de los virus pueden reducir el beneficio clínico de los fármacos antivirales.

Considere la información disponible acerca de los patrones de sensibilidad para los virus de la gripe existentes al momento de decidir sobre el uso de Xofluza.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
SHIONOGI PHARMA & CO. LTD	5-1,MISHIMA 2-CHOME SETTSU, OSAKA 566-0022		JAPÓN (JAPÓN)

b)Acondicionamiento primario:

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

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
SHARP CORPORATION	23 CARLAND ROAD CONSHOHOCKEN, PA 19428 EE.UU.		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
SHARP CORPORATION	23 CARLAND ROAD CONSHOHOCKEN, PA 19428 EE.UU.		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I.	5641/12	RAWSON 3150- RICARDO ROJAS (TIGRE) BS AS	RICARDO ROJAS (TIGRE) - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: JAPÓN (JAPÓN) - ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: JAPÓN (JAPÓN)

País de procedencia del producto: SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA) - ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

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

Expediente N°: 1-0047-2001-000211-19-3

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



Ministerio de Salud
Argentina



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

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