

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xofluza 20 mg tabletki powlekane

Xofluza 40 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Xofluza 20 mg

Każda tabletkę zawiera 20 mg baloksawiru marboksyłu.

### Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 77,9 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### Xofluza 40 mg

Każda tabletkę zawiera 40 mg baloksawiru marboksyłu.

### Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 155,8 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

### Xofluza 20 mg

Podłużne tabletkę powlekane o długości około 8,6 mm w kolorze białym do jasnożółtego, z wytłoczonym „Ⓢ 772” na jednej stronie i „20” na drugiej stronie.

### Xofluza 40 mg

Podłużne tabletkę powlekane o długości około 11,1 mm w kolorze białym do jasnożółtego, z wytłoczonym „BXM40” na jednej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Leczenie grypy

Produkt leczniczy Xofluza jest wskazany do stosowania w leczeniu niepowikłanej grypy u pacjentów w wieku 12 lat i starszych.

## Profilaktyka poekspozycyjna grypy

Produkt leczniczy Xofluza jest wskazany do stosowania w profilaktyce poekspozycyjnej grypy u osób w wieku 12 lat i starszych.

Produkt leczniczy Xofluza powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

##### *Leczenie grypy*

Pojedynczą dawkę baloksawiru marboksyłu należy przyjąć w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów.

##### *Profilaktyka poekspozycyjna grypy*

Pojedynczą dawkę baloksawiru marboksyłu należy przyjąć jak najszybciej w ciągu 48 godzin po bliskim kontakcie z osobą, o której wiadomo lub podejrzewa się, że ma ona gripę (patrz punkt 5.1).

Dorośli i młodzież (w wieku  $\geq 12$  lat)

Zalecane doustne dawki baloksawiru marboksyłu w zależności od masy ciała przedstawiono w Tabeli 1.

**Tabela 1. Dawkowanie baloksawiru marboksyłu w zależności od masy ciała pacjenta**

| Masa ciała pacjenta (kg) | Zalecana dawka doustna                                      |
|--------------------------|---|
| <80 kg                   | Pojedyncza dawka 40 mg przyjmowana jako 2 tabletki po 20 mg |
| $\geq 80$ kg             | Pojedyncza dawka 80 mg przyjmowana jako 2 tabletki po 40 mg |

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania wielokrotnych dawek baloksawiru marboksyłu w leczeniu niepowikłanej grypy lub w profilaktyce poekspozycyjnej w jakimkolwiek sezonie grypowym.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A i B wg klasyfikacji Childa-Pugha). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności baloksawiru marboksyłu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha).

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności baloksawiru marboksyłu u dzieci w wieku <12 lat.

## Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy przyjmować z wodą.

Produkt leczniczy Xofluza może być przyjmowany z pokarmem lub bez (patrz punkt 5.2).

Produktu leczniczego Xofluza nie należy przyjmować z produktami, które zawierają kationy wielowartościowe takimi jak produkty przeczyszczające, leki zobojętniające lub doustne suplementy zawierające żelazo, cynk, selen lub magnez (patrz punkt 4.5).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Nietolerancja laktozy

Produkt leczniczy Xofluza zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego leku.

#### Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, co oznacza, że jest on zasadniczo „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Wpływ innych produktów leczniczych na baloksawir marboksyl lub jego aktywny metabolit, baloksawir

Produkty, które zawierają kationy wielowartościowe mogą zmniejszać stężenie baloksawiru w osoczu. Produktu leczniczego Xofluza nie należy przyjmować z produktami, które zawierają kationy wielowartościowe takimi jak produkty przeczyszczające, leki zobojętniające lub doustne suplementy zawierające żelazo, cynk, selen, wapń lub magnez.

#### Odpowiedź immunologiczna na wirusa grypy

Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy szczepionkami przeciwko grypie a baloksawirem marboksylem. W badaniach nad grypą naturalnie nabytą i grypą doświadczalną leczenie produktem Xofluza nie zaburzało odpowiedzi humoralnej przeciwciał na zakażenie grypą.

#### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania baloksawiru marboksylu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Xofluza w czasie ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy baloksawir marboksył lub baloksawir przenikają do mleka ludzkiego. Baloksawir marboksył i jego metabolity przenikają do mleka szczurów będących w okresie laktacji.

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i (lub) niemowląt.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie baloksawiru marboksyłu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

#### Płodność

Nie obserwowano wpływu na płodność samców i samic w badaniach na zwierzętach przeprowadzonych z baloksawirem marboksyłem (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Xofluza nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Reakcje nadwrażliwości obserwowano po wprowadzeniu produktu do obrotu i obejmowały one zgłoszenia anafilaksji i (lub) reakcji anafilaktycznych oraz mniej ciężkie postaci reakcji nadwrażliwości, w tym pokrzywkę lub obrzęk naczynioruchowy. Spośród tych działań niepożądanych, w badaniach klinicznych obserwowano jedynie pokrzywkę z częstością występowania określoną jako „niezbyt często”.

#### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Wymienione niżej działania niepożądane zaobserwowano po wprowadzeniu baloksawiru marboksyłu do obrotu (Tabela 2) na podstawie zgłoszeń spontanicznych i przypadków występujących w programach badań nieinterwencyjnych. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, a kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 2. Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu**

| Klasyfikacja układów i narządów (SOC) | Działania niepożądane (preferowany termin, MedDRA) | Częstość występowania |
|---------------------------------------|--|-----------------------|
| Zaburzenia układu immunologicznego    | Anafilaksja  | Nieznana              |
|                                       | Reakcje anafilaktyczne                             | Nieznana              |
|                                       | Nadwrażliwość                                      | Nieznana              |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej  | Pokrzywka  | Niezbyt często        |
|                                       | Obrzęk naczynioruchowy                             | Nieznana              |

#### Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa u 109 pacjentów nastoletnich (w wieku od  $\geq 12$  lat do  $< 18$  lat) był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego u dorosłych pacjentów.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

#### **4.9 Przedawkowanie**

Otrzymano doniesienia o przedawkowaniu baloksawiru marboksylu w badaniach klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. W większości przypadków przedawkowania nie odnotowano działań niepożądanych. Dane są niewystarczające do określenia jakich objawów można oczekiwać w wyniku przedawkowania.

#### Postępowanie

Brak swoistego antidotum dla produktu leczniczego Xofluza. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć standardowe leczenie podtrzymujące w zależności od objawów podmiotowych i przedmiotowych występujących u pacjenta.

Nie jest prawdopodobne, aby baloksawir w znaczącym stopniu był usuwany podczas dializy, ze względu na duży stopień wiązania z białkami surowicy.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inne leki przeciwwirusowe. Kod ATC: J05AX25.

#### Mechanizm działania

Baloksawir marboksyl jest prolekiem, który podlega przekształceniu na drodze hydrolizy do baloksawiru, aktywnej postaci o działaniu przeciwgrypowym. Baloksawir oddziałuje na endonukleazę zależną od struktur kap (ang. cap-dependent endonuclease, CEN), enzym swoisty dla wirusa grypy w podjednostce kwaśnej polimerazy (PA) wirusowego kompleksu polimerazy RNA i tym samym hamuje transkrypcję genomów wirusa grypy, co prowadzi do zahamowania replikacji wirusa grypy.

#### *Aktywność in vitro*

Stężenie baloksawiru powodujące zahamowanie replikacji wirusa o 50% (IC<sub>50</sub>) wyniosło od 1,4 do 3,1 nmol/l dla wirusów grypy typu A oraz od 4,5 do 8,9 nmol/l dla wirusów grypy typu B w badaniu hamowania enzymu.

W badaniu hodowli komórkowych MDCK (psie komórki nerkowe Madin-Darby'ego) mediana stężenia baloksawiru powodującego skuteczne zahamowanie replikacji wirusa o 50% (EC<sub>50</sub>) wyniosła 0,73 nmol/l (n=31; zakres: 0,20-1,85 nmol/l) dla szczepów podtypu A/H1N1, 0,83 nmol/l (n=33; zakres: 0,35-2,63 nmol/l) dla szczepów podtypu A/H3N2 oraz 5,97 nmol/l (n=30; zakres: 2,67-14,23 nmol/l) dla szczepów typu B. W badaniu redukcji miana wirusów w komórkach MDCK stężenia baloksawiru powodujące zahamowanie replikacji wirusa o 90% (EC<sub>90</sub>) mieściły się w zakresie od 0,46 do 0,98 nmol/l dla wirusów podtypu A/H1N1 oraz A/H3N2, od 0,80 do 3,16 nmol/l dla wirusów ptasiej grypy podtypu A/H5N1 i A/H7N9 oraz od 2,21 do 6,48 nmol/l dla wirusów typu B.

#### *Oporność*

Wirusy z mutacją PA/I38T/F/M/N wyselekcjonowane w warunkach *in vitro* lub w badaniach klinicznych wykazywały zmniejszoną wrażliwość na baloksawir ze zmianami w wartościach EC<sub>50</sub> w zakresie od 11- do 57-krotnie w przypadku wirusów grypy typu A oraz 2- do 8-krotnie w przypadku wirusów grypy typu B.

W dwóch badaniach III fazy dotyczących leczenia niepowikłanej grypy (patrz poniżej) nie wykryto oporności na baloksawir w izolatach w stanie wyjściowym. Mutacje PA/I38T/M/N wynikające z leczenia zostały wykryte u 36/370 (9,7%) oraz u 15/290 (5,2%) pacjentów leczonych baloksawirem marboksylem, ale nie zostały wykryte u żadnego pacjenta stosującego placebo.

W badaniu III fazy dotyczącym poekspozycyjnej profilaktyki (patrz poniżej) mutacje PA/I38T/M/N wynikające z leczenia zostały wykryte u 10 z 374 (2,7%) pacjentów leczonych baloksawirem marboksylem. Nie wykryto substytucji PA/I38 u pacjentów stosujących placebo, z wyjątkiem 2 pacjentów, którzy otrzymywali baloksawir marboksyl jako lek ratunkowy.

Baloksawir wykazuje aktywność *in vitro* przeciwko wirusom grypy opornym na inhibitory neuraminidazy, w tym szczepom z następującymi mutacjami: H274Y w A/H1N1, E119V i R292K w A/H3N2, R152K i D198E w wirusie typu B, H274Y w A/H5N1, R292K w A/H7N9.

### Badania kliniczne

#### *Leczenie niepowikłanej grypy*

Capstone 1 (1601T0831) było wielośrodowym badaniem III fazy z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w Japonii oraz USA w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pojedynczej doustnej dawki baloksawiru marboksylu w porównaniu z placebo i z oseltamiwirem u ogólnie zdrowych dorosłych i młodzieży (w wieku ≥12 lat do ≤64 lat) z niepowikłaną gripą. Pacjenci zostali przydzieleni losowo do grup otrzymujących baloksawir marboksyl (pacjenci o masie ciała od 40 do <80 kg otrzymali dawkę 40 mg, a pacjenci o masie ciała ≥80 kg otrzymali dawkę 80 mg), dawkę 75 mg oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni (wyłącznie jeżeli pacjenci byli w wieku ≥20 lat) lub placebo. Dawkowanie nastąpiło w ciągu 48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów.

Łącznie 1436 pacjentów (spośród których 118 było w wieku ≥12 lat do ≤17 lat) zostało włączonych do badania w sezonie grypowym na półkuli północnej w latach 2016-2017. Dominującym szczepem wirusa grypy w tym badaniu był podtyp A/H3 (84,8% do 88,1%), następnie typ B (8,3% do 9,0%) oraz podtyp A/H1N1pdm (0,5% do 3,0%). Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas do złagodzenia objawów (kaszel, ból gardła, ból głowy, przekrwienie błony śluzowej nosa, gorączka lub dreszcze, bóle mięśni lub stawów oraz zmęczenie) (ang. *time to alleviation of symptoms, TTAS*). Baloksawir marboksyl spowodował statystycznie istotne zmniejszenie TTAS w porównaniu z placebo (Tabela 3).

#### **Tabela 3. Capstone 1: Czas do złagodzenia objawów (baloksawir marboksyl w porównaniu z placebo)**

|   |
|---|
| Czas do złagodzenia objawów (Mediana [godziny]) |
|---|

| Baloksawir marboksyl<br>40/80 mg<br>(95% CI)<br>N=455 | Placebo<br>(95% CI)<br>N=230 | Różnica pomiędzy<br>baloksawirem<br>marboksylem a placebo<br>(95% CI dla różnicy) | Wartość p |
|---|------------------------------|---|-----------|
| 53,7<br>(49,5; 58,5)                                  | 80,2<br>(72,6; 87,1)         | -26,5<br>(-35,8; -17,8)   | <0,0001   |

CI: przedział ufności

Gdy porównano grupę otrzymującą baloksawir marboksyl z grupą przyjmującą oseltamiwir, nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pod względem TTAS (odpowiednio 53,5 godziny w porównaniu z 53,8 godziny).

Mediana (95% CI) TTAS wynosiła 49,3 (44,0; 53,1) oraz 82,1 (69,5; 92,9) godziny u pacjentów, u których objawy występowały przez okres od >0 do ≤24 godzin i 66,2 (54,4; 74,7) oraz 79,4 (69,0; 91,1) godziny u pacjentów, u których objawy występowały przez okres od >24 do ≤48 godzin odpowiednio dla grup otrzymujących baloksawir marboksyl i placebo.

Mediana czasu do ustąpienia gorączki u pacjentów leczonych baloksawirem marboksylem wyniosła 24,5 godziny (95% CI: 22,6; 26,6) w porównaniu z 42,0 godzinami (95% CI: 37,4; 44,6) u pacjentów otrzymujących placebo. Nie odnotowano różnicy pod względem czasu trwania gorączki w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl w porównaniu z grupą otrzymującą oseltamiwir.

Capstone 2 (1602T0832) było wieloośrodkowym badaniem III fazy z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pojedynczej doustnej dawki baloksawiru marboksylu w porównaniu z placebo i z oseltamiwirem u dorosłych pacjentów i młodzieży (w wieku ≥12 lat) z niepowikłaną grypą, u których występował co najmniej jeden czynnik predysponujący do rozwoju powikłań. Pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących pojedynczą dawkę doustną baloksawiru marboksylu (w zależności od masy ciała jak w badaniu Capstone 1), dawkę 75 mg oseltamiwiru dwa razy dziennie przez 5 dni lub placebo. Podanie produktu nastąpiło w ciągu 48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów.

Spośród łącznie 2184 pacjentów 59 było w wieku ≥12 do ≤17 lat, 446 było w wieku ≥65 do ≤74 lat, 142 było w wieku ≥75 do ≤84 lat i 14 było w wieku ≥85 lat. Dominującym szczepem wirusa grypy w tym badaniu był podtyp A/H3 (46,9% do 48,8%) i wirus grypy typu B (38,3% do 43,5%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas do poprawy objawów grypy (kaszel, ból gardła, ból głowy, przekrwienie błony śluzowej nosa, gorączka lub dreszcze, bóle mięśni lub stawów oraz zmęczenie) (ang. *time to improvement of influenza symptoms, TTIS*). Baloksawir marboksyl spowodował statystycznie istotne zmniejszenie TTIS w porównaniu z placebo (Tabela 4).

**Tabela 4. Capstone 2: Czas do poprawy objawów grypy (baloksawir marboksyl w porównaniu z placebo)**

| Czas do poprawy objawów grypy (mediana [godziny])     |                              |   |           |
|---|------------------------------|---|-----------|
| Baloksawir marboksyl<br>40/80 mg<br>(95% CI)<br>N=385 | Placebo<br>(95% CI)<br>N=385 | Różnica pomiędzy<br>baloksawirem<br>marboksylem a placebo<br>(95% CI dla różnicy) | Wartość p |
| 73,2<br>(67,5; 85,1)                                  | 102,3<br>(92,7; 113,1)       | -29,1<br>(-42,8; -14,6)   | <0,0001   |

Gdy porównano grupę otrzymującą baloksawir marboksyl z grupą otrzymującą oseltamiwir nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pod względem TTIS (odpowiednio 73,2 godziny w porównaniu z 81,0 godzin).

Mediana (95% CI) TTAS wynosiła 68,6 (62,4; 78,8) oraz 99,1 (79,1; 112,6) godziny u pacjentów, u których objawy występowały przez okres od >0 do ≤24 godzin i 79,4 (67,9; 96,3) oraz 106,7 (92,7; 125,4) godziny u pacjentów, u których objawy występowały przez okres od >24 do ≤48 godzin odpowiednio dla grup otrzymujących baloksawir marboksyl i placebo.

U pacjentów z zakażeniem wirusem typu A/H3 mediana TTIS była mniejsza w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl w porównaniu z grupą placebo, ale nie w porównaniu z grupą otrzymującą oseltamiwir (patrz Tabela 5). W podgrupie pacjentów zakażonych wirusem typu B mediana TTIS była mniejsza w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl w porównaniu zarówno z grupą otrzymującą placebo, jak i oseltamiwir (patrz Tabela 5).

**Tabela 5. Czas do poprawy objawów grypy w zależności od podtypu wirusa**

| Czas do poprawy objawów (godziny)<br>Mediana [95% CI] |                                |                                  |                                  |
|---|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Wirus   | Baloksawir marboksyl           | Placebo                          | Oseltamiwir                      |
| A/H3  | 75,4<br>[62,4; 91,6]<br>N= 180 | 100,4<br>[88,4; 113,4]<br>N= 185 | 68,2<br>[53,9; 81,0]<br>N= 190   |
| B   | 74,6<br>[67,4; 90,2]<br>N= 166 | 100,6<br>[82,8; 115,8]<br>N= 167 | 101,6<br>[90,5; 114,9]<br>N= 148 |

Mediana czasu do ustąpienia gorączki wyniosła 30,8 godziny (95% CI: 28,2; 35,4) w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl w porównaniu z 50,7 godziny (95% CI: 44,6; 58,8) w grupie placebo. Nie zaobserwowano żadnych wyraźnych różnic pomiędzy grupą otrzymującą baloksawir marboksyl a grupą otrzymującą oseltamiwir.

Całkowita częstość występowania powikłań grypy (zgon, hospitalizacja, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie oskrzeli i (lub) zapalenie płuc) wyniosła 2,8% (11/388 pacjentów) w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl w porównaniu z 10,4% (40/386 pacjentów) w grupie placebo. Za mniejszą całkowitą częstość występowania powikłań grypy w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl w porównaniu z grupą placebo odpowiadała głównie mniejsza częstość występowania zapalenia oskrzeli (odpowiednio 1,8% w porównaniu z 6,0%) i zapalenia zatok (odpowiednio 0,3% w porównaniu z 2,1%).

#### *Profilaktyka poekspozycyjna grypy*

Badanie 1719T0834 było wielośrodkiem badaniem III fazy z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby na 749 ochotnikach w Japonii w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa pojedynczej dawki baloksawiru marboksylu w porównaniu z placebo w profilaktyce poekspozycyjnej grypy. Badaniu podlegały osoby pozostające w tym samym gospodarstwie domowym co pierwsi pacjenci ze zdiagnozowaną grypą.

Łącznie 607 uczestników w wieku 12 lat i starszych otrzymało baloksawir marboksyl w zależności od masy ciała, tak jak w badaniach dotyczących leczenia grypy lub placebo. Większość (74%) zostało zakwalifikowanych w ciągu 24 godzin od pojawienia się objawów u pierwszych zdiagnozowanych pacjentów. Dominującym szczepem wirusa grypy u pierwszych zdiagnozowanych pacjentów był podtyp A/H3 (49,1%) oraz podtyp A/H1N1pdm (46,2%), a następnie grypa typu B (0,9%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek osób w gospodarstwie domowym, które zostały zakażone wirusem grypy i u których wystąpiła gorączka i przynajmniej jeden z objawów ze strony układu oddechowego w okresie od dnia 1. do dnia 10.



Zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie odsetka pacjentów z potwierdzonym laboratoryjnie obrazem klinicznym grypy z 13,6% w grupie placebo do 1,9% w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl (patrz Tabela 6).

**Tabela 6. Odsetek uczestników z wirusem grypy, gorączką i przynajmniej jednym objawem ze strony układu oddechowego (baloksawir w porównaniu z placebo)**

| Odsetek uczestników z wirusem grypy, gorączką i przynajmniej jednym objawem ze strony układu oddechowego (%), populacja mITT       |                               |   |           |
|--|-------------------------------|---|-----------|
| Baloksawir marboksyl<br>(95% CI)   | Placebo<br>(95% CI)           | Współczynnik ryzyka<br>(95% CI dla<br>współczynnika ryzyka) | Wartość p |
| N=374<br>1,9<br>(0,8; 3,8)   | N=375<br>13,6<br>(10,3; 17,5) | 0,14<br>(0,06; 0,30)  | <0,0001   |
| Odsetek uczestników w wieku $\geq 12$ lat z wirusem grypy, gorączką i przynajmniej jednym objawem ze strony układu oddechowego (%) |                               |   |           |
| N=303<br>1,3<br>(0,4; 3,3)   | N=304<br>13,2<br>(9,6; 17,5)  | 0,10<br>(0,04; 0,28)  | <0,0001   |

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Xofluza w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu grypy i zapobieganiu grypie (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym baloksawir marboksyl jest w dużym stopniu przekształcany do swojego aktywnego metabolitu, baloksawiru. Stężenie baloksawiru marboksylu w osoczu jest bardzo małe lub poniżej granicy wykrywalności (<0,100 ng/ml).

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 80 mg baloksawiru marboksylu czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu ( $T_{max}$ ) wynosi około 4 godziny na czczo. Nie ustalono biodostępności bezwzględnej baloksawiru po doustnym podaniu baloksawiru marboksylu.

### Wpływ pokarmu

Badanie nad wpływem pokarmu z podaniem baloksawiru marboksylu zdrowym ochotnikom na czczo i z posiłkiem (około 400 do 500 kcal, w tym 150 kcal z tłuszczu) wykazało, że  $C_{max}$  i AUC baloksawiru były zmniejszone odpowiednio o 48% i 36%, gdy lek przyjmowany był z pokarmem.  $T_{max}$  pozostało niezmienione w obecności pokarmu. W badaniach klinicznych nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w skuteczności pomiędzy przyjęciem baloksawiru z jedzeniem a przyjęciem na czczo.

### Dystrybucja

W badaniu w warunkach in vitro wiązanie baloksawiru z białkami surowicy ludzkiej, głównie albuminami, wynosi 92,9% do 93,9%. Pozorna objętość dystrybucji baloksawiru w okresie półtrwania w fazie końcowej ( $V_z/F$ ) po doustnym podaniu pojedynczej dawki baloksawiru marboksylu wynosi około 1180 litrów u pacjentów rasy kaukaskiej i 647 litrów u Japończyków.

## Metabolizm

Baloksawir jest metabolizowany głównie przez UGT1A3 do postaci glukuronidu oraz przy niewielkim udziale CYP3A4 do postaci sulfotlenku.

## Badania nad interakcjami lekowymi

Na podstawie badań interakcji lekowych w warunkach *in vitro* oraz *in vivo*, nie należy spodziewać się, by baloksawir marboksyl i baloksawir hamowały izoenzymy z rodziny CYP lub UGT, ani by istotnie indukowały aktywność enzymów CYP.

Na podstawie badań białek transportowych w warunkach *in vitro* oraz badań interakcji lekowych w warunkach *in vivo*, nie przewiduje się żadnych istotnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy baloksawirem marboksylem lub baloksawirem a lekami będącymi substratami następujących białek transportujących: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 i MATE2K.

## Wydalenie

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 40 mg baloksawiru marboksylu znakowanego węglem [<sup>14</sup>C] odsetek całkowitej aktywności promieniotwórczej w kale wyniósł 80,1% podanej dawki, a w moczu wyniósł on 14,7% (3,3% i 48,7% podanej dawki było wydalone w postaci baloksawiru odpowiednio z moczem i kałem).

## Eliminacja

Okres półtrwania baloksawiru w końcowej fazie eliminacji ( $t_{1/2,z}$ ) po doustnym podaniu pojedynczej dawki baloksawiru marboksylu wynosi 79,1 godziny u pacjentów rasy kaukaskiej.

## Liniowość lub nieliniowość

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki baloksawiru marboksylu farmakokinetyka baloksawiru jest liniowa w zakresie dawek od 6 mg do 80 mg.

## Szczególne grupy pacjentów

### *Masa ciała*

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej masa ciała jest znaczącą współzmienną dla farmakokinetyki baloksawiru. Zalecenia dotyczące dawkowania baloksawiru marboksylu opierają się na masie ciała (patrz punkt 4.2).

### *Płeć*

W analizie farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono klinicznie znaczącego wpływu płci na farmakokinetykę baloksawiru. Dostosowanie dawki ze względu na płeć nie jest wymagane.

### *Rasa*

W oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że oprócz masy ciała rasa jest także współzmienną dla klirensu baloksawiru po podaniu doustnym (CL/F); jednak dostosowanie dawki baloksawiru marboksylu ze względu na rasę nie jest wymagane.

### *Wiek*

W analizie farmakokinetyki populacyjnej z wykorzystaniem stężeń baloksawiru w osoczu odnotowanych w badaniach klinicznych u osób w wieku od 12 do 64 lat nie zidentyfikowano wieku jako współzmienną istotną dla farmakokinetyki baloksawiru.

### *Dzieci i młodzież*

Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące farmakokinetyki baloksawiru u dzieci i młodzieży (w wieku <12 lat).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dane farmakokinetyczne zebrane od 181 pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat wskazują, że ekspozycja na baloksawir w osoczu krwi była podobna do ekspozycji u pacjentów w wieku  $\geq 12$  do 64 lat.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie oceniono wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę baloksawiru marboksylu i baloksawiru. Nie należy spodziewać się, by zaburzenia czynności nerek zmieniały eliminację baloksawiru marboksylu lub baloksawiru.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Brak klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce baloksawiru u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A i B wg skali Childa-Pugha) w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby.

Nie oceniono farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności ostrej i toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wydłużenie PT i APTT zaobserwowano u szczurów przy ekspozycji przynajmniej równej ekspozycji u ludzi na podstawie  $AUC_{0-24h}$  w warunkach doświadczalnych, tzn. na czczo i gdy pokarm był autoklawowany lub poddany działaniu promieniowania, co spowodowało ograniczenie/niedobór witaminy K. Efekty te nie zostały zaobserwowane w badaniach na małpach przez okres 4 tygodni w najwyższej badanej dawce równoważnej 8-razowej ekspozycji u ludzi na podstawie  $AUC_{0-24h}$ . Uważa się, że mają ograniczone znaczenie kliniczne.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczego działania baloksawiru marboksylu.

Prolek baloksawir marboksyl i jego aktywna postać, baloksawir, nie zostały uznane za genotoksyczne, ponieważ uzyskały ujemny wynik testu rewersji mutacji i testu mikrojądrowego z hodowlą komórek ssaków, a baloksawir marboksyl dał ujemny wynik testu mikrojądrowego u gryzoni *in vivo*.

Baloksawir marboksyl nie miał wpływu na płodność, gdy był podawany doustnie samcom i samicom szczurów w dawkach zapewniających ekspozycję odpowiadającą 5-razowej ekspozycji u ludzi na podstawie  $AUC_{0-24hr}$ .

Baloksawir marboksyl nie powodował wad wrodzonych u szczurów i królików.

W badaniu nad rozwojem zarodków i płodów po doustnym podaniu baloksawiru marboksylu szczurom codziennie od 6. do 17. dnia ciąży nie ujawniono objawów toksyczności dla samic i płodów aż do największej badanej dawki zapewniającej ekspozycję odpowiadającą 5-razowej ekspozycji u ludzi na podstawie  $AUC_{0-24hr}$ .

U królików dawka zapewniająca ekspozycję odpowiadającą maksymalnie 14-razowej ekspozycji u ludzi na podstawie  $AUC_{0-24hr}$  po podaniu maksymalnej dawki zalecanej u ludzi) powodowała toksyczne działanie na samicę skutkujące poronieniami i znacząco zwiększoną częstość występowania płodów ze zmiennością w budowie kośćca (żebro szyjne). Te zmiany w obrębie szkieletu są wchłaniane podczas procesu wzrostu przylegającego kręgu szyjnego. Dawka zapewniająca ekspozycję odpowiadającą 6-razowej ekspozycji u ludzi na podstawie  $AUC_{0-24hr}$  u królików nie powodowała działań niepożądanych.

Badanie nad rozwojem przedurodzeniowym i pourodzeniowym szczurów nie wykazało niepożądanych działań związanych z tym produktem leczniczym u samic i młodych aż do największej badanej dawki zapewniającej ekspozycję odpowiadającą 5-razowej ekspozycji u ludzi na podstawie  $AUC_{0-24hr}$ .

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna  
Kroskarmeloza sodowa (E468)  
Powidon (K25)  
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)  
Fumaran sodowo-stearylowy

#### Otoczka

Hypromeloza  
Talk (E553b)  
Tytanu dwutlenek (E171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister (OPA/folia aluminiowa/PVC, uszczelnione folią aluminiową).

Opakowanie zawiera 2 tabletki.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

**8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1500/001  
EU/1/20/1500/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 stycznia 2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

7 stycznia 2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.