

FACHINFORMATION ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xofluza 20 mg Filmtabletten
Xofluza 40 mg Filmtabletten
Xofluza 80 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Xofluza 20 mg

Jede Tablette enthält 20 mg Baloxavir marboxil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 77,9 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Xofluza 40 mg

Jede Tablette enthält 40 mg Baloxavir marboxil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 155,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Xofluza 80 mg

Jede Tablette enthält 80 mg Baloxavir marboxil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 311,6 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Xofluza 20 mg

Tablette

Weiße bis hellgelbe längliche Filmtabletten mit einer Länge von ca. 8,6 mm und der Prägung

„ 772“ auf einer Seite und „20“ auf der anderen Seite.

Xofluza 40 mg

Tablette

Weiß bis hellgelbe längliche Filmtabletten mit einer Länge von ca. 11,1 mm und der Prägung „BXM40“ auf einer Seite.

Xofluza 80 mg

Tablette

Weiß bis hellgelbe längliche Filmtabletten mit einer Länge von ca. 16,1 mm und der Prägung „BXM80“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Influenza

Xofluza wird bei Patienten ab 3 Wochen zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza angewendet.

Postexpositions-Prophylaxe der Influenza

Xofluza wird zur Postexpositions-Prophylaxe einer Influenza bei Personen ab 3 Wochen angewendet.

Xofluza sollte in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Behandlung der Influenza

Eine Einmaldosis Baloxavir marboxil ist baldmöglichst innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome einzunehmen.

Postexpositions-Prophylaxe der Influenza

Eine Einmaldosis Baloxavir marboxil ist nach engem Kontakt mit einer Person mit bestätigter oder vermuteter Influenza baldmöglichst innerhalb von 48 Stunden einzunehmen (siehe Abschnitt 5.1).

Erwachsene, Jugendliche, Kinder und Kleinkinder (≥ 3 Wochen)

Die empfohlene orale Einzeldosis Baloxavir marboxil wird anhand des Körpergewichts bestimmt (siehe Tabelle 1).

Erwachsene, Jugendliche und Kinder, die keine Tabletten schlucken können oder Schwierigkeiten beim Schlucken haben, oder solche, die eine enterale Anwendung benötigen, können stattdessen mit Xofluza Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen behandelt werden. Siehe Fachinformation von Xofluza Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Tabelle 1: Dosis von Baloxavir marboxil nach Körpergewicht des Patienten (≥ 3 Wochen)

Körpergewicht des Patienten	Empfohlene orale Dosis
< 20 kg	Siehe Fachinformation von Xofluza Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
≥ 20 kg bis < 80 kg	Einmaldosis von 40 mg als 1 x 40 mg Tabletten ODER 2 x 20 mg Tabletten eingenommen
≥ 80 kg	Einmaldosis von 80 mg als 1 x 80 mg Tabletten ODER 2 x 40 mg Tabletten eingenommen

Es liegen keine klinischen Daten zur wiederholten Anwendung von Baloxavir marboxil zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza oder zur Postexpositions-Prophylaxe innerhalb einer Influenzasaison vor.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Baloxavir marboxil sind bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) nicht erwiesen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Baloxavir marboxil bei Frühgeborenen und Kindern < 3 Wochen sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sind mit Wasser einzunehmen.

Xofluza kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Xofluza darf nicht mit Produkten eingenommen werden, die polyvalente Kationen enthalten, dazu gehören Laxantien, Antazida oder orale Nahrungsergänzungsmittel mit Eisen, Zink, Selen, Calcium oder Magnesium (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lactose-Intoleranz

Xofluza enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Baloxavir marboxil oder dessen aktiven Metaboliten Baloxavir

Produkte, die polyvalente Kationen enthalten, können die Plasmakonzentrationen von Baloxavir verringern. Xofluza darf nicht mit Produkten eingenommen werden, die polyvalente Kationen enthalten, dazu gehören Laxantien, Antazida oder orale Nahrungsergänzungsmittel mit Eisen, Zink, Selen, Calcium oder Magnesium.

Immunantwort gegen das Influenzavirus

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Influenzaimpfstoffen und Baloxavir marboxil durchgeführt. In Studien mit natürlich erworbener Influenza beeinträchtigte Xofluza die humorale Antikörperreaktion auf die Influenzainfektion nicht.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Baloxavir marboxil bei Schwangeren.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, die Anwendung von Xofluza während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Baloxavir marboxil oder Baloxavir beim Menschen in die Muttermilch übertreten. Baloxavir marboxil und dessen Metabolite treten in die Milch von laktierenden Ratten über.

Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter muss eine Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen abzubrechen oder auf die Behandlung mit Xofluza zu verzichten.

Fertilität

Tierstudien ergeben keinen Hinweis darauf, dass Baloxavir marboxil eine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xofluza hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden nach der Markteinführung beobachtet, darunter Berichte von Anaphylaxie/anaphylaktischen Reaktionen und weniger schweren Formen von Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Urtikaria und Angioödem. Von diesen Nebenwirkungen wurde nur Urtikaria in klinischen Studien mit einer geschätzten Häufigkeitskategorie von „gelegentlich“ beobachtet.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in der Zeit nach der Markteinführung unter Anwendung von Baloxavir marboxil identifiziert (Tabelle 2), basierend auf spontanen Fallberichten und auf Fällen aus nicht interventionellen Studien. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und entsprechender Häufigkeitskategorie aufgeführt, wobei folgende Konvention verwendet wurde: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Nebenwirkungen werden für jede Häufigkeitsgruppe nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 2: Nebenwirkungen nach der Markteinführung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern

Systemorganklasse (SOK)	Nebenwirkung (bevorzugter Begriff, MedDRA)	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaxie	Nicht bekannt
	Anaphylaktische Reaktion	Nicht bekannt
	Überempfindlichkeit	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Urtikaria*	Gelegentlich
	Angioödem	Nicht bekannt

* Die Häufigkeit von Urtikaria basiert auf Daten aus klinischen Studien mit Erwachsenen und Jugendlichen. Die anderen oben genannten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien nicht berichtet.

Kinder und Jugendliche

Die Daten zum Sicherheitsprofil von Baloxavir marboxil bei pädiatrischen Patienten (3 Wochen bis < 12 Jahre) stammen aus Behandlungs- und Postexpositionsprophylaxe-Studien. In Tabelle 3 sind Nebenwirkungen dargestellt, die in klinischen Studien identifiziert wurden.

Nach der Markteinführung wurde bei pädiatrischen Patienten über anaphylaktische Reaktionen, Anaphylaxie, Urtikaria und Angioödem (Schwellungen des Gesichts, der Augenlider und der Lippen) berichtet (siehe Tabelle 2).

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei Kindern aus klinischen Studien

Systemorganklasse (SOK)	Nebenwirkung (bevorzugter Begriff, MedDRA)	Häufigkeit
Gastrointestinale Erkrankungen	Diarrhoe	Häufig
	Erbrechen	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	Häufig

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Über Überdosierungen mit Baloxavir marboxil wurde in klinischen Studien und nach der Markteinführung berichtet. Bei der Mehrzahl der Fälle wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Die Daten reichen nicht aus, um festzustellen, welche Symptome als Folge einer Überdosierung zu erwarten sind.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Xofluza. Im Falle einer Überdosierung sind standardmäßige unterstützende Therapiemaßnahmen basierend auf den Anzeichen und Symptomen des Patienten einzuleiten.

Aufgrund der hohen Serumproteinbindung ist es unwahrscheinlich, dass Baloxavir signifikant durch Dialyse entfernt wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Substanzen zur systemischen Anwendung, andere antivirale Substanzen. ATC-Code: J05AX25.

Wirkmechanismus

Baloxavir marboxil ist ein Prodrug, das durch Hydrolyse in Baloxavir umgewandelt wird. Baloxavir ist die aktive Form mit Aktivität gegen Influenza. Baloxavir wirkt auf die CAP-abhängige Endonuklease (CEN), ein Influenzavirus-spezifisches Enzym in der sauren Polymeraseeinheit (PA) des viralen RNA-Polymerase-Komplexes. Dadurch wird die Transkription von Influenzavirus-Genomen gehemmt, was wiederum zu einer Hemmung der Influenzavirus-Replikation führt.

In-vitro-Aktivität

Die Konzentration, bei der die Virusvermehrung (IC₅₀) von Baloxavir zu 50 % gehemmt wird, betrug in einem Enzyminhibitionstest 1,4 bis 3,1 nmol/l für Influenza-A-Viren und 4,5 bis 8,9 nmol/l für Influenza-B-Viren.

In einem MDCK-Zellkulturtest betrug die mediane effektive Konzentration (EC₅₀) von Baloxavir 0,73 nmol/l (n = 31; Bereich: 0,20 - 1,85 nmol/l) für Subtyp-A/H1N1-Stämme, 0,83 nmol/l (n = 33; Bereich: 0,35 - 2,63 nmol/l) für Subtyp-A/H3N2-Stämme und 5,97 nmol/l (n = 30; Bereich: 2,67 - 14,23 nmol/l) für Typ-B-Stämme.

In einem zellbasierten MDCK-Virustiter-Reduktionstest lagen die Werte für die 90 % effektive Konzentration (EC₉₀) von Baloxavir im Bereich von 0,46 bis 0,98 nmol/l für Subtyp-A/H1N1- und -A/H3N2-Viren, 0,80 bis 3,16 nmol/l für aviäre Subtyp-A/H5N1- und -A/H7N9-Viren und 2,21 bis 6,48 nmol/l für Typ-B-Viren.

Resistenz

Viren mit PA/I38T/F/M/N/S-Mutationen oder der PA/T20K-Mutation, die *in vitro* oder in klinischen Studien selektiert wurden, zeigen eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Baloxavir.

PA/I38T/F/M/N/S-Mutationen führten zu einer Erhöhung der EC₅₀-Werte zwischen dem 11- bis 57-Fachen bei Influenza-A-Viren und dem 2- bis 8-Fachen bei Influenza-B-Viren. Die PA/T20K-Mutation führte zu einer 7-fachen Erhöhung des EC₅₀-Wertes für das Influenza-B-Virus.

In den vier Phase-III-Studien zur Behandlung von unkomplizierter Influenza (siehe unten) wurde in Isolaten vor Behandlungsbeginn keine Resistenz gegenüber Baloxavir marboxil festgestellt. In den beiden Studien mit Erwachsenen und Jugendlichen wurden bei 36 von 370 (9,7 %) und bei 15 von 290 (5,2 %) der mit Baloxavir marboxil behandelten Patienten behandlungsbedingte Mutationen PA/I38T/M/N festgestellt, die bei keinem der mit Placebo behandelten Patienten festgestellt wurden.

In der Studie der Phase III mit pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis < 12 Jahren (Ministone-2 (CP40563)) wurden bei 11 von 57 (19,3 %) der mit Influenza infizierten Patienten in der Behandlungsgruppe mit Baloxavir marboxil behandlungsbedingte Mutationen PA/I38T/M/S festgestellt. In der Phase-III-Studie mit pädiatrischen Patienten im Alter von < 1 Jahr (Ministone-1 (CP40559)) wurden PA/I38T und PA/T20K bei 2 von 13 (15,4 %) mit Baloxavir marboxil behandelten Influenza-infizierten Studienteilnehmern festgestellt.

In der Studie der Phase III zur Postexpositions-Prophylaxe (siehe unten) wurde bei 10 von 374 (2,7 %) der mit Baloxavir marboxil behandelten Studienteilnehmern PA/I38T/M festgestellt. Keine PA/I38-Substitutionen wurden bei mit Placebo behandelten Studienteilnehmern festgestellt, mit Ausnahme von zwei Studienteilnehmern, die Baloxavir marboxil als Rescue-Behandlung erhalten hatten.

Baloxavir ist *in vitro* gegen Influenzaviren aktiv, die als resistent gegen Neuraminidase-Hemmer gelten. Dazu gehören Stämme mit den folgenden Mutationen: H274Y in A/H1N1, E119V und R292K in A/H3N2, R152K und D198E im Typ-B-Virus, H274Y in A/H5N1, R292K in A/H7N9.

Klinische Studien

Behandlung der unkomplizierten Influenza

Erwachsene und jugendliche Patienten

Bei Capstone 1 (1601T0831) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie der Phase III, die in Japan und den USA durchgeführt wurde. Ziel war die Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil als Tablette im Vergleich zu Placebo und zu Oseltamivir bei gesunden erwachsenen und jugendlichen Patienten (im Alter von ≥ 12 Jahre bis ≤ 64 Jahre) mit unkomplizierter Influenza zu untersuchen. Die Patienten erhielten nach der Randomisierung entweder Baloxavir marboxil (Patienten mit einem Gewicht von 40 kg bis < 80 kg erhielten 40 mg und Patienten mit einem Gewicht von ≥ 80 kg erhielten 80 mg), Oseltamivir 75 mg

zweimal täglich über 5 Tage (nur, wenn sie 20 Jahre oder älter waren) oder Placebo. Die Anwendung erfolgte innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome.

Insgesamt wurden 1 436 Patienten (davon waren 118 \geq 12 Jahre bis \leq 17 Jahre) in der Influenzasaison 2016 - 2017 in der nördlichen Hemisphäre eingeschlossen. Der vorherrschende Influenzavirusstamm in dieser Studie war der Subtyp A/H3 (84,8 % bis 88,1 %), gefolgt von Subtyp B (8,3 % bis 9,0 %) und Subtyp A/H1N1pdm (0,5 % bis 3,0 %). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zum Abklingen der Symptome (*time to alleviation of symptoms* – TTAS) (Husten, rauher Hals, Kopfschmerzen, Nasenverstopfung, Fieber oder Schüttelfrost, Gelenk- oder Muskelschmerzen und Ermüdung/Fatigue). Baloxavir marboxil führte zu einer statistisch signifikanten Verringerung der TTAS im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4).

Tabelle 4: Capstone 1: Zeit bis zum Abklingen der Symptome (Baloxavir marboxil vs. Placebo), ITTI-Population*

Zeit bis zum Abklingen der Symptome (Median [Stunden])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (95%-KI) n = 455	Placebo (95%-KI) n = 230	Unterschied zwischen Baloxavir marboxil und Placebo (95%-Konfidenzintervall für die Differenz)	p-Wert
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

KI: Konfidenzintervall

* ITTI: Die *Intention-to-treat infected*-Population bestand aus Patienten, die das Studienmedikament aufgrund einer bestätigten Influenzadiagnose erhielten. Die Bestätigung der Influenza basierte auf den Ergebnissen von RT-PCR-Tests an Tag 1.

Beim Vergleich der Baloxavir marboxil-Gruppe mit der Oseltamivir-Gruppe gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der TTAS (53,5 Stunden vs. 53,8 Stunden).

Der Median (95%-KI) TTAS betrug bei Patienten, deren Symptombeginn zwischen > 0 bis ≤ 24 Stunden zurücklag, 49,3 (44,0; 53,1) bzw. 82,1 (69,5; 92,9) Stunden und bei Patienten, deren Symptombeginn zwischen > 24 bis ≤ 48 Stunden zurücklag, 66,2 (54,4; 74,7) bzw. 79,4 (69,0; 91,1) Stunden, jeweils für Baloxavir marboxil und Placebo.

Die mediane Zeit bis zum Abklingen des Fiebers bei mit Baloxavir marboxil behandelten Patienten betrug 24,5 Stunden (95%-KI: 22,6; 26,6) im Vergleich zu 42,0 Stunden (95%-KI: 37,4; 44,6) bei mit Placebo behandelten Patienten. Es wurde kein Unterschied in Bezug auf die Fieberdauer zwischen der Baloxavir marboxil-Gruppe und der Oseltamivir-Gruppe festgestellt.

Bei Capstone 2 (1602T0832) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie der Phase III. Die Studie hatte das Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Einmaldosis von Baloxavir marboxil als Tablette im Vergleich zu Placebo und zu Oseltamivir bei erwachsenen und jugendlichen Patienten (im Alter von ≥ 12 Jahren) mit unkomplizierter Influenza zu untersuchen. Die Studienteilnehmer hatten mindestens einen Wirtsfaktor, der sie für die Entwicklung von Komplikationen prädisponierte. Die Patienten wurden randomisiert entweder einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil (entsprechend ihres Gewichtes wie in Capstone 1), Oseltamivir 75 mg zweimal täglich über 5 Tage oder Placebo zugeteilt. Die Anwendung erfolgte innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome.

Von den insgesamt 2 184 Patienten waren 59 ≥ 12 bis ≤ 17 Jahre, 446 waren ≥ 65 bis ≤ 74 Jahre, 142 waren ≥ 75 bis ≤ 84 Jahre und 14 waren ≥ 85 Jahre alt. Die vorherrschenden Influenzavirusstämme in dieser Studie waren der Subtyp A/H3 (46,9 % bis 48,8 %) und Influenza B (38,3 % bis 43,5 %). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zur Verbesserung der Influenzasymptome (Husten, rauher Hals, Kopfschmerzen, Nasenverstopfung, Fieber oder Schüttelfrost, Gelenk- oder Muskelschmerzen und Ermüdung/Fatigue) (*time to improvement of symptoms* – TTIS). Baloxavir

marboxil führte zu einer statistisch signifikanten Verringerung der TTIS im Vergleich zu Placebo (Tabelle 5).

Tabelle 5: Capstone 2: Zeit bis zur Verbesserung der Influenzasymptome (Baloxavir marboxil vs. Placebo), ITTI-Population

Zeit bis zur Verbesserung der Influenzasymptome (Median [Stunden])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (95-%-KI) n = 385	Placebo (95-%-KI) n = 385	Unterschied zwischen Baloxavir marboxil und Placebo (95-%-KI für die Differenz)	p-Wert
73,2 (67,2; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Beim Vergleich der Baloxavir marboxil-Gruppe mit der Oseltamivir-Gruppe gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der TTIS (jeweils 73,2 Stunden vs. 81,0 Stunden).

Die mediane (95-%-KI) TTIS betrug bei Patienten, deren Symptombeginn zwischen > 0 bis ≤ 24 Stunden zurücklag, 68,6 (62,4; 78,8) bzw. 99,1 (79,1; 112,6) Stunden und bei Patienten, deren Symptombeginn zwischen > 24 bis ≤ 48 Stunden zurücklag, 79,4 (67,9; 96,3) bzw. 106,7 (92,7; 125,4) Stunden, jeweils für Baloxavir marboxil und Placebo.

Bei Patienten, die mit dem Typ-A/H3-Virus infiziert waren, war die mediane TTIS in der Baloxavir marboxil-Gruppe kürzer als in der Placebo-Gruppe, aber nicht im Vergleich zur Oseltamivir-Gruppe (siehe Tabelle 6). In der Subgruppe der mit Typ-B-Virus infizierten Patienten war die mediane TTIS in der Baloxavir marboxil-Gruppe kürzer als in der Placebo- und der Oseltamivir-Gruppe (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Zeit bis zur Verbesserung der Symptome nach Influenzavirus-Subtyp, ITTI-Population

Zeit bis zur Verbesserung der Symptome (Stunden) Median [95-%-KI]			
Virus	Baloxavir marboxil	Placebo	Oseltamivir
A/H3	75,4 [62,4; 91,6] n = 180	100,4 [88,4; 113,4] n = 185	68,2 [53,9; 81,0] n = 190
B	74,6 [67,4; 90,2] n = 166	100,6 [82,8; 115,8] n = 167	101,6 [90,5; 114,9] n = 148

Die mediane Zeit bis zum Abklingen des Fiebers betrug in der Baloxavir marboxil-Gruppe 30,8 Stunden (95-%-KI: 28,2; 35,4), verglichen mit 50,7 Stunden (95-%-KI: 44,6; 58,8) in der Placebo-Gruppe. Es wurden keine eindeutigen Unterschiede zwischen der Baloxavir marboxil-Gruppe und der Oseltamivir-Gruppe beobachtet.

Die Gesamtinzidenz influenzabedingter Komplikationen (Tod, Hospitalisierung, Sinusitis, Otitis media, Bronchitis und/oder Pneumonie) betrug in der Baloxavir marboxil-Gruppe 2,8 % (11/388 Patienten), verglichen mit 10,4 % in der Placebo-Gruppe (40/386 Patienten). Dieser Unterschied der influenzabedingten Komplikationen in der Baloxavir marboxil-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe wurde hauptsächlich durch die geringere Inzidenz von Bronchitis (1,8 % vs. 6,0 %) und Sinusitis (0,3 % vs. 2,1 %) verursacht.

Pädiatrische Patienten (im Alter von 1 - < 12 Jahren)

Bei der Studie Ministone-2 (CP40563) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktiv-kontrollierte Studie zur Bewertung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik einer oralen Einzeldosis von Baloxavir marboxil als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen im Vergleich zu Oseltamivir bei ansonsten gesunden pädiatrischen Patienten (im Alter von 1 bis < 12 Jahren) mit influenzaähnlichen Symptomen.

Insgesamt 173 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder eine orale Einzeldosis Baloxavir marboxil (2 mg/kg für Patienten mit einem Gewicht von < 20 kg oder 40 mg für Patienten mit einem Gewicht von \geq 20 kg) oder 5 Tage lang Oseltamivir (Körpergewicht basierende Dosierung). Die Patienten konnten nach Bedarf Paracetamol erhalten. Patienten mit Risikofaktoren, die für die Entwicklung von Komplikationen prädisponiert waren (14 % [25/173]), wurden in die Studie aufgenommen. Der vorherrschende Influenzavirusstamm in dieser Studie war der Subtyp A/H3. Das primäre Ziel war der Vergleich der Sicherheit einer Einzeldosis von Baloxavir marboxil mit einer 5-tägigen Verabreichung von Oseltamivir zweimal täglich. Ein sekundäres Ziel war der Vergleich der Wirksamkeit von Baloxavir marboxil mit Oseltamivir auf Grundlage der Wirksamkeitsendpunkte, einschließlich der Zeit bis zum Abklingen der Influenzaanzeichen und –symptome (Husten und nasale Symptome, Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit und Aktivität und Dauer des Fiebers).

Die Zeit bis zum Abklingen der Influenzaanzeichen und –symptome war zwischen der Baloxavir marboxil-Gruppe (median 138,1 Stunden [95%-KI: 116,6; 163,2]) und der Oseltamivir-Gruppe (median 150 Stunden [95%-KI: 115,0; 165,7]) vergleichbar, siehe Tabelle 7.

Tabelle 7: Zeit bis zum Abklingen der Influenzaanzeichen und –symptome, ITTI-Population

Zeit bis zum Abklingen der Symptome (Median [Stunden])	
Baloxavir marboxil (95%-KI) n = 80	Oseltamivir (95%-KI) n = 43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Die mediane Dauer des Fiebers war in der Baloxavir marboxil-Gruppe (41,2 Stunden [95%-KI: 24,5; 45,7]) und in der Oseltamivir-Gruppe (46,8 Stunden [95%-KI: 30,0; 53,5]) vergleichbar.

Die Gesamtinzidenz influenzaabedingter Komplikationen (Tod, Hospitalisierung, Pneumonie, Bronchitis, Sinusitis, Otitis media, Enzephalitis/Enzephalopathie, Fieberkrämpfe, Myositis) traten in der Baloxavir marboxil-Gruppe bei 7,4 % (6/81 Patienten) und in der Oseltamivir-Gruppe bei 7 % (3/43 Patienten) auf. Die Inzidenz von Otitis media betrug 3,7 % (3/81 Patienten) in der Baloxavir marboxil-Gruppe und 4,7 % (2/43 Patienten) in der Oseltamivir-Gruppe. Sinusitis, Pneumonie und Bronchitis traten bei jeweils einem Patienten in der Baloxavir marboxil-Gruppe und Fieberkrämpfe bei einem Patienten in der Oseltamivir-Gruppe auf.

Pädiatrische Patienten (im Alter von < 1 Jahr)

Bei Ministone-1 (CP40559) handelt es sich um eine multizentrische, einarmige, offene Studie zur Beurteilung der Sicherheit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit einer oralen Einzeldosis von Baloxavir marboxil bei pädiatrischen Patienten (im Alter von < 1 Jahr) mit grippeähnlichen Symptomen. Der jüngste Patient war 3 Wochen alt. Die Extrapolation der Wirksamkeit auf < 1 Jahr basierte auf einem Expositionsabgleich von Erwachsenen und älteren Kindern.

Insgesamt erhielten 48 Patienten, abhängig von Körpergewicht und Alter, eine orale Einzeldosis Baloxavir marboxil (2 mg/kg bei Patienten \geq 3 Monate (n = 39), 1 mg/kg bei Patienten \geq 4 Wochen bis < 3 Monate (n = 8) und 1 mg/kg bei Patienten < 4 Wochen (n = 1)). Der vorherrschende Influenzavirusstamm in dieser Studie war der Subtyp A/H3. Das primäre Ziel war die Beurteilung der

Sicherheit und Pharmakokinetik einer oralen Einzeldosis Baloxavir marboxil. Ein sekundäres Ziel war die Beurteilung der Wirksamkeit von Baloxavir marboxil auf Basis der Wirksamkeitsendpunkte, einschließlich der Zeit bis zur Linderung der Anzeichen und Symptome der Influenza (Husten und nasale Symptome, Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit und Aktivität und Dauer des Fiebers). Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert.

Postexpositions-Prophylaxe der Influenza

Bei Blockstone (1719T0834) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, in Japan durchgeführte Studie der Phase III mit 749 Studienteilnehmern, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil als Tablette oder einer Einmaldosis Granulat im Vergleich zu Placebo zur Postexpositions-Prophylaxe von Influenza zu untersuchen. Die Studienteilnehmern waren Haushaltskontakte von influenzainfizierten Index-Patienten.

Insgesamt erhielten 607 Studienteilnehmern ≥ 12 Jahren und 142 Studienteilnehmern von 1 bis < 12 Jahren entweder Baloxavir marboxil (wie in den Behandlungsstudien nach Gewicht dosiert) oder Placebo. Die Mehrzahl der Studienteilnehmer (73,0 %) wurde innerhalb von 24 Stunden nach Einsetzen der Symptome bei den Index-Patienten eingeschlossen. Die vorherrschenden Influenzavirus-Stämme bei den Index-Patienten waren der Subtyp A/H3 (48,6 %) und der Subtyp A/H1N1pdm (47,5 %) gefolgt von Influenza B (0,7 %).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Haushaltskontakte, die mit dem Influenzavirus infiziert waren und im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 10 Fieber und mindestens ein Atemwegssymptom aufwiesen.

Der Anteil der Studienteilnehmern mit im Labor bestätigter klinischer Influenza war in der Baloxavir marboxil-Gruppe mit 1,9 % statistisch signifikant niedriger im Vergleich zu 13,6 % in der Placebo-Gruppe (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Anteil an Studienteilnehmern mit Influenzavirus, Fieber und mindestens einem Atemwegssymptom (Baloxavir marboxil vs. Placebo)

Anteil an Studienteilnehmern mit Influenzavirus, Fieber und mindestens einem Atemwegssymptom (%) mITT*-Population			
Baloxavir marboxil (95-%-KI)	Placebo (95-%-KI)	Adjustiertes Risikoverhältnis (95-%-KI)	p-Wert
n = 374 1,9 (0,8; 3,8)	n = 375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Anteil an Studienteilnehmern ≥ 12 Jahre mit Influenzavirus, Fieber und mindestens einem Atemwegssymptom (%)			
n = 303 1,3 (0,4; 3,3)	n = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Anteil an Studienteilnehmern von 1 bis < 12 Jahre mit Influenzavirus, Fieber und mindestens einem Atemwegssymptom (%)			
n = 71 4,2 (0,9; 11,9)	n = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

* mITT: *modified Intention-to-treat*. Die mITT-Population schloss alle randomisierten Studienteilnehmern ein, die die Studienmedikation erhielten und für die die Wirksamkeitsdaten der Haushaltskontakte von Influenza-infizierten Indexpatienten nach Baseline verfügbar waren. Die mITT-Population wurde randomisiert analysiert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Baloxavir marboxil nahezu vollständig in den aktiven Metaboliten Baloxavir umgewandelt. Die Plasmakonzentration von Baloxavir marboxil ist sehr niedrig oder unterhalb der Bestimmungsgrenze ($< 0,100$ ng/ml).

Die pharmakokinetischen (PK) Parameter von Baloxavir wurden bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmern und bei Patienten mit grippeähnlichen Symptomen bestimmt. Die Pharmakokinetik von Baloxavir lässt sich am besten anhand eines Populations-Pharmakokinetik-Modells mit einem Zwei-Kompartiment-Dispositionsmodell mit Resorptions- und Eliminationsprozessen erster Ordnung beschreiben, einschließlich eines sigmoiden E_{\max} -Modells zur Quantifizierung der Clearance-Reifung mit dem Alter bei Kleinkindern. Körpergewicht und ethnische Zugehörigkeit hatten einen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik.

Bei Erwachsenen betrug die geschätzte mittlere $AUC_{0-\infty}$ von Baloxavir nach einer Einzelgabe von Baloxavir marboxil in therapeutischen Dosen 9 580 bzw. 4 750 ng.h/ml und die geschätzte mittlere C_{\max} 95,2 bzw. 62,4 ng/ml in der asiatischen bzw. nicht-asiatischen Population.

Nach oraler Anwendung einer Einmaldosis von 80 mg Baloxavir marboxil beträgt die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenplasmakonzentration (T_{\max}) im Nüchternzustand ca. 4 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Baloxavir nach oraler Anwendung von Baloxavir marboxil wurde nicht untersucht.

Wechselwirkung mit Nahrung

In einer Studie zur Untersuchung der Auswirkungen von Nahrungsmitteln bei gesunden Studienteilnehmern waren nach Gabe von 40 mg Baloxavir marboxil die C_{\max} und $AUC_{0-\infty}$ von Baloxavir nach einer Mahlzeit (von etwa 400 bis 500 kcal, davon 150 kcal aus Fett) um 48 % (geometrisches Mittel [CV %] von 67,6 [40,0] vs. 130 [24,1] ng/ml bzw. um 36 % (geometrisches Mittel [SD] von 4 540 [38,8] vs. 7 090 [19,6] ng.h/ml) im Vergleich zum Nüchternzustand erniedrigt. Die T_{\max} blieb nach Nahrungsaufnahme unverändert. In klinischen Studien wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit bei Anwendung von Baloxavir marboxil mit oder ohne Mahlzeiten beobachtet.

Verteilung

In einer *In-vitro*-Studie wurde Baloxavir zu 92,9 % bis 93,9 % an menschliche Serumproteine, hauptsächlich Albumin, gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Baloxavir beträgt nach Anwendung einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil während der terminalen Eliminationsphase (V_z/F) ca. 1 180 l bei kaukasischen und ca. 647 l bei japanischen Studienteilnehmern. Die Schätzungen der populationspharmakokinetischen Parameter betragen 260 l für das scheinbare periphere Verteilungsvolumen (V_p/F) und 489 l bzw. 735 l für das scheinbare zentrale Verteilungsvolumen (V_c/F) in der asiatischen bzw. nicht-asiatischen Population.

Biotransformation

Baloxavir wird primär durch UGT1A3 durch Bildung eines Glucuronids metabolisiert und CYP3A4 leistet durch Bildung eines Sulfoxids nur einen geringen Beitrag.

Wechselwirkungsstudien

Basierend auf *In-vitro*- und *In-vivo*-Arzneimittelwechselwirkungsstudien (*drug-drug interaction* - DDI) wird nicht erwartet, dass Baloxavir marboxil und Baloxavir die Isoenzyme der CYP- oder UGT-Familien inhibiert oder eine relevante Induktion der CYP-Enzyme verursacht.

Basierend auf *In-vitro*-Transporter-Studien und *In-vivo*-DDI-Studien wird keine relevante pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Baloxavir marboxil oder Baloxavir und Arzneimitteln, die Substrate der folgenden Transporter sind, erwartet: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 oder MATE2K.

Ausscheidung

Nach Anwendung einer oralen Einmaldosis von 40 mg ¹⁴C-markiertem Baloxavir marboxil, betrug der Anteil der mit den Fäzes ausgeschiedenen gesamten Radioaktivität 80,1 % der angewendeten Dosis, und der mit dem Urin ausgeschiedene Anteil 14,7 % (3,3 % und 48,7 % der angewendeten Dosis wurde als Baloxavir mit dem Urin bzw. mit den Fäzes ausgeschieden).

Elimination

Nach populationspharmakokinetischen Analysen betrug die scheinbare orale Clearance (CL/F) von Baloxavir in der asiatischen und nicht-asiatischen Populationen schätzungsweise 5,47 l/h bzw. 11,02 l/h.

Die scheinbare terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2,z}$) von Baloxavir nach Anwendung einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil beträgt bei kaukasischen erwachsenen, jugendlichen und pädiatrischen Studienteilnehmern jeweils 79,1, 50,3 und 29,4 Stunden. Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse stiegen die scheinbare orale Clearance (CL/F) und das scheinbare Verteilungsvolumen für das zentrale Kompartiment (Vc/F) von Baloxavir mit dem Körpergewicht mit unterschiedlichen Exponenten an, daher ist die Halbwertszeit bei Patienten mit geringerem Körpergewicht kürzer (d. h. kürzere $t_{1/2}$ bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zu Erwachsenen – siehe Tabelle 9 und Unterabschnitt „*Ethnische Zugehörigkeit*“ unten).

Tabelle 9: Halbwertszeit von Baloxavir nach Alter und ethnischer Zugehörigkeit

	< 12 Jahre		≥ 12 Jahre	
	Nicht-Asiaten	Asiaten	Nicht-Asiaten	Asiaten
$t_{1/2}$ (h)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)
Mittelwert (SD)				

Linearität/Nicht-Linearität

Nach Anwendung einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil zeigt Baloxavir im Dosisbereich von 6 mg bis 80 mg eine lineare Pharmakokinetik.

Besondere Patientengruppen

Körpergewicht

Das Körpergewicht ist basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse eine signifikante Kovariate der Pharmakokinetik von Baloxavir, unabhängig vom Alter. Die Dosierungsempfehlungen für Baloxavir marboxil basieren sowohl für Erwachsene als auch pädiatrische Patienten auf dem Körpergewicht (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht

In einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde keine klinisch bedeutsame Wirkung des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Baloxavir identifiziert. Eine geschlechtsspezifische Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Ethnische Zugehörigkeit

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse ist die ethnische Zugehörigkeit zusätzlich zum Körpergewicht eine altersunabhängige Kovariate der CL/F und des Vc/F von Baloxavir. Dennoch ist basierend auf der ethnischen Zugehörigkeit keine Dosisanpassung von Baloxavir marboxil erforderlich.

Alter

In einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden Plasmakonzentrationen aus klinischen Studien bei Studienteilnehmern im Alter von 1 bis 85 Jahren ausgewertet. Das Alter wurde nicht als relevante Kovariate der Pharmakokinetik von Baloxavir identifiziert. In einer Populations-PK-Analyse mit 57 pädiatrischen Patienten unter 1 Jahr beeinflusste das Alter die CL/F von Baloxavir signifikant; die Reifungs-Halbwertszeit wurde auf 38,3 Wochen geschätzt. Eine altersabhängige Dosisanpassung von Baloxavir marboxil ist jedoch nicht erforderlich.

Pädiatrische Population

Pharmakokinetische Daten von Baloxavir wurden bei Patienten im Alter von 3 Wochen bis < 12 Jahren erhoben. Das an das Körpergewicht angepasste Dosierungsschema (2 mg/kg für bis 20 kg und 40 mg für ≥ 20 kg) führt zu ähnlichen Baloxavir-Expositionen wie die therapeutischen Dosen von Baloxavir marboxil bei Erwachsenen (40 mg für erwachsene Patienten < 80 kg und 80 mg für erwachsene Patienten ≥ 80 kg) sowohl in asiatischen als auch in nicht-asiatischen Populationen (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Mittlere (5. – 95. Perzentil) pharmakokinetische Parameter von Baloxavir bei nicht-asiatischen Patienten im Alter von 3 Wochen und älter, die eine orale Einzeldosis Baloxavir marboxil erhielten

Altersgruppe	Dosisgruppe*	n	AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
22 - < 28 Tage	1 mg/kg**	1	2 640 [NA, NA]***	66,9 [NA, NA]	8,71 [NA, NA]	5 [NA, NA]	23,4 [NA, NA]
28 Tage - < 3 Monate	1 mg/kg**	8	2 580 [864; 4 880]	57,1 [37,1; 80,4]	9,53 [1,3; 20,3]	6,5 [2; 13]	25,2 [13; 32,8]
3 Monate - < 1 Jahr	2 mg/kg	37	5 670 [1 800; 11 900]	144 [48,8; 294]	18,4 [4,43; 41,5]	5,09 [2; 13]	22,9 [15,5; 30,3]
1 - < 2 Jahre	2 mg/kg	8	3 260 [1 670; 5 970]	95,5 [33,1; 215]	10,0 [2,02; 14,2]	3,56 [1,5; 7]	23 [11,6; 38,8]
2 - < 12 Jahre	2 mg/kg	32	4 490 [765; 9 070]	116 [21,4; 272]	15,0 [3,06; 32,2]	3,94 [1,5; 7,5]	24,2 [17,4; 35,3]
	40 mg	64	4 650 [1 770; 9 130]	87,1 [31,1; 147]	19,1 [7,36; 39,2]	5,51 [2,5; 10,5]	33,8 [21,7; 52,4]
12 - < 18 Jahre	40 mg	44	3 520 [1 230; 7 470]	52,7 [17,5; 94,3]	15,5 [5,76; 31,2]	4,32 [1,5; 7,5]	42,9 [32; 69]
	80 mg	13	6 600 [2 730; 11 600]	83,7 [43,9; 147]	29,6 [12,1; 51,7]	5,19 [1; 13]	50,7 [34,2; 64,5]
18 Jahre und älter	40 mg	310	3 470 [1 440; 6 350]	47,4 [20,6; 86,2]	15,4 [6,36; 27,8]	4,67 [1,5; 10]	47,7 [31,2; 67,5]
	80 mg	338	5 880 [2 270; 11 200]	73,4 [27,5; 141]	26,2 [10,7; 49,4]	5,19 [2; 11]	52,8 [33,6; 76,2]

* Die Dosisgruppen basieren auf dem Körpergewicht: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg - < 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

** Für Altersgruppen, in denen bei der empfohlenen Dosis von Baloxavir marboxil keine pharmakokinetischen (PK) Beobachtungen vorliegen, prognostiziert die Populations-PK-Modellierung, dass eine Dosis von 2 mg/kg bei Kindern im Alter von 22 Tagen bis 3 Monaten zu einer ähnlichen Exposition führt wie bei Erwachsenen und älteren Kindern.

***NA: Not available – nicht verfügbar

Die Pharmakokinetik von Baloxavir bei pädiatrischen Patienten < 3 Wochen wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten

Pharmakokinetische Daten, die bei 181 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahre gesammelt wurden, zeigen, dass die Baloxavir-Exposition im Plasma ähnlich der bei Patienten im Alter von ≥ 12 bis 64 Jahre war.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A und B) wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Baloxavir im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe mit normaler Leberfunktion beobachtet.

Die Pharmakokinetik bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Wirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Baloxavir marboxil oder Baloxavir wurden nicht untersucht. Es wird nicht erwartet, dass eine Nierenfunktionsstörung die Elimination von Baloxavir marboxil oder Baloxavir verändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, akuter Toxizität und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Verlängerungen der Thromboplastinzeit und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit wurden bei Ratten bei Expositionen beobachtet, die mindestens der Exposition des Menschen basierend auf $AUC_{0-24Std}$ unter spezifischen experimentellen Bedingungen entsprachen, d. h. im Nüchternzustand und wenn die Nahrungsmittel entweder autoklaviert oder bestrahlt wurden, was zu Vitamin-K-limitierenden/ oder -Mangel-Bedingungen führte. Diese Wirkungen wurden in Studien an Affen bis zu einer Dauer von 4 Wochen bei der höchsten getesteten Dosis, die dem 8-fachen der Exposition des Menschen basierend auf $AUC_{0-24Std}$ entspricht, nicht beobachtet. Sie werden als begrenzt klinisch relevant angesehen.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Baloxavir marboxil durchgeführt.

Das Prodrug Baloxavir marboxil und seine aktive Form Baloxavir wurden nicht als genotoxisch eingestuft, da sie im bakteriellen Rückmutationstest und in Mikronukleustests mit kultivierten Säugetierzellen negativ getestet wurden und Baloxavir marboxil im *In-vivo*-Mikronukleustest an Nagern negativ war.

Baloxavir marboxil hatte nach oraler Gabe von Dosen, die der 5-fachen menschlichen Exposition basierend auf $AUC_{0-24Std}$ entsprechen, keine Wirkung auf die Fertilität bei männlichen oder weiblichen Ratten.

Baloxavir marboxil verursachte bei Ratten oder Kaninchen keine Missbildungen.

Die orale embryofetale Entwicklungsstudie von Baloxavir marboxil an Ratten mit täglichen Dosen vom 6. bis zum 17. Gestationstag zeigte bis zur höchsten getesteten Dosis, die der 5-fachen menschlichen Exposition basierend auf $AUC_{0-24Std}$ entspricht, keine Anzeichen maternaler oder fetaler Toxizität.

Bei Kaninchen führte eine Dosis, die der 14-fachen menschlichen Exposition entspricht basierend auf $AUC_{0-24Std}$ gemäß der maximalen beim Menschen empfohlenen Dosis [MHRD], zu einer mütterlichen Toxizität, die zu Fehlgeburten und einer signifikanten Erhöhung der Inzidenz von Föten mit Skelettveränderung (zervikale Rippe) führte. Die Skelettveränderungen bildeten sich während des Wachstumsprozesses umliegender zervikaler Wirbel zurück. Eine Dosis, die der 6-fachen menschlichen Exposition basierend auf der $AUC_{0-24Std}$ entspricht, zeigte bei Kaninchen keine Nebenwirkungen.

Die prä- und postnatalen Studien mit Ratten zeigten sowohl bei den Muttertieren als auch bei den Jungtieren bis zur höchsten getesteten Dosis, die der 5-fachen menschlichen Exposition basierend auf der $AUC_{0-24Std}$ entspricht, keine durch Baloxavir marboxil bedingten unerwünschten Befunde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Povidon (K 25) (E 1201)
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Natriumstearylfumarat

Filmüberzug

Hypromellose (E 464)
Talkum (E 553b)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Xofluza 20 mg und 40 mg Filmtabletten
7 Jahre

Xofluza 80 mg Filmtabletten
5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (OPA/Aluminiumfolie/PVS, mit Aluminiumfolie versiegelt)

Packungsgrößen

Xofluza 20 mg Filmtabletten

1 Blisterpackung mit 2 Filmtabletten

Xofluza 40 mg Filmtabletten

1 Blisterpackung mit 1 Filmtablette
1 Blisterpackung mit 2 Filmtabletten

Xofluza 80 mg Filmtabletten

1 Blisterpackung mit 1 Filmtablette

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/20/1500/001
EU/1/20/1500/002
EU/1/20/1500/003
EU/1/20/1500/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. Januar 2021

10. STAND DER INFORMATION

31. Juli 2025

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.