

НД РБ
9922 - 2024



SPC_BY_v.1.0

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ксофлюза, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Ксофлюза, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Ксофлюза, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит:

Действующее вещество: балоксавир марбоксил – 40 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждая таблетка содержит 155,8 мг лактозы моногидрата (см. раздел 4.4).
Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Ксофлюза, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит:

Действующее вещество: балоксавир марбоксил – 80 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждая таблетка содержит 311,6 мг лактозы моногидрата (см. раздел 4.4).
Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ксофлюза, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от белого до светло-желтого цвета.
На одной стороне таблетки выгравированы «ВХМ40».

Ксофлюза, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от белого до светло-желтого цвета.
На одной стороне таблетки выгравированы «ВХМ80».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение гриппа

Препарат Ксофлюза показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 6 лет и старше для лечения неосложненного гриппа.

Постконтактная профилактика гриппа

Препарат Ксофлюза показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 6 лет и старше для постконтактной профилактики гриппа.

Препарат Ксофлюза следует принимать согласно утвержденным рекомендациям.

9922 - 2024

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Лечение гриппа

Однократную дозу препарата Ксофлюза следует принять как можно скорее - в течение 48 часов с момента появления симптомов гриппа.

Постконтактная профилактика гриппа

Однократную дозу препарата Ксофлюза следует принять как можно скорее - в течение 48 часов после близкого контакта с человеком, заболевшим гриппом, или с подозрением на грипп (см. раздел 5.1).

Лечение или постконтактная профилактика гриппа у взрослых пациентов и подростков (в возрасте ≥ 6 лет и старше)

Рекомендованная однократная доза препарата Ксофлюза в зависимости от массы тела представлена в таблице 1.

Взрослые пациенты, подростки и дети, не способные проглотить таблетку или испытывающие трудности при проглатывании, или пациенты, требующие энтерального введения, могут получать лечение лекарственным препаратом Ксофлюза, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. См. инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата Ксофлюза, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь.

Таблица 1. Доза препарата Ксофлюза в зависимости от массы тела пациента (в возрасте ≥ 6 лет)

Масса тела пациента (кг)	Рекомендуемая пероральная доза
< 20 кг	См. инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата Ксофлюза, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь.
От ≥ 20 до < 80 кг	Разовая доза, равная 40 мг, принимаемая как 1 x 40 мг таблетка
≥ 80 кг	Разовая доза, равная 80 мг, принимаемая как 1 x 80 мг таблетка

Нет клинических данных об использовании повторной дозы балоксавира марбоксила для лечения неосложненного гриппа или для постконтактной профилактики в течение одного сезона гриппа.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью) или средней (класс В по шкале Чайлд-Пью) степеней тяжести не требуется. Безопасность и эффективность препарата Ксофлюза у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не установлены.

Дети

Безопасность и эффективность балоксавира марбоксила у детей в возрасте до 1 года не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, запивая водой.

Препарат Ксофлюза применяется однократно, независимо от приема пищи (см. раздел 5.2). Препарат Ксофлюза не следует одновременно принимать со слабительными или антацидными средствами, содержащими поливалентные катионы, а также с пищевыми добавками, содержащими железо, цинк, селен, кальций, магний (см. раздел 4.5).

4.3. Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Непереносимость лактозы

Препарат Ксофлюза содержит лактозу. Пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, тотальным дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный препарат.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в таблетке, то есть «практически не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других препаратов на балоксавир марбоксил или его активный метаболит балоксавир

Поливалентные катион-содержащие препараты могут снижать плазменную концентрацию балоксавира. Препарат Ксофлюза не следует одновременно принимать со средствами, содержащими поливалентные катионы, такими как слабительные средства, антациды, а также с пищевыми добавками, содержащими железо, цинк, селен, кальций, магний.

Взаимодействие с вакцинами против гриппа

Исследования взаимодействия с вакцинами против гриппа и балоксавиром марбоксилем не проводились. В исследованиях естественно приобретенного и экспериментального гриппа лечение препаратом Ксофлюза не нарушало гуморальный ответ антител на гриппозную инфекцию.

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении балоксавира марбоксила у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

Исследования репродуктивной токсичности на животных не свидетельствуют о наличии прямых или косвенных неблагоприятных эффектов (см. раздел 5.3).

В качестве предупредительной меры предпочтительно избегать применения препарата Ксофлюза во время беременности.

Лактация

Неизвестно, способен ли балоксавир марбоксил или балоксавир проникать в грудное молоко человека. При применении у кормящих крыс балоксавир марбоксил и его метаболиты секретировались в молоко.

Не исключен риск для новорожденных/младенцев.

Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо о воздержании от терапии препаратом Ксофлюза, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Фертильность

Согласно результатам исследований, у животных балоксавир марбоксил не оказывает влияние на фертильность у самцов и самок (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Ксофлюза не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В пострегистрационный период сообщалось о реакциях гиперчувствительности, включая сообщения об анафилаксии/анафилактических реакциях и менее тяжелых формах реакций гиперчувствительности, таких как крапивница и ангионевротический отек.

Из этих нежелательных реакций в клинических исследованиях наблюдалась только крапивница с оценочной категорией частоты «нечасто».

Табличное резюме нежелательных реакций

Следующие нежелательные реакции были идентифицированы при пострегистрационном применении балоксавира марбоксила (см. таблицу 2) на основании сообщений о спонтанных случаях и сообщений из программ неинтервенционных исследований. Частота возникновения нежелательных реакций определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2. Нежелательные реакции, отмечавшиеся при пострегистрационном применении у взрослых пациентов, подростков и пациентов детского возраста

Системно-органная классификация (СОК)	Нежелательная реакция (предпочтительный термин, MedDRA)	Частота
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилаксия	Частота неизвестна
	Анафилактические реакции	Частота неизвестна
	Гиперчувствительность	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Крапивница*	Нечасто
	Ангионевротический отек	Неизвестна

*Частота крапивницы основана на данных клинических исследований с участием взрослых пациентов и подростков. Другие нежелательные реакции, указанные выше, не были зарегистрированы в клинических исследованиях.

Дети

Профиль безопасности балоксавира марбоксила у пациентов детского возраста (от 1 до < 12 лет) определяли по данным, полученным в исследованиях лечения и постконтактной профилактики. В Таблице 3 представлены нежелательные реакции на препарат, наблюдаемые в клинических исследованиях.

Анафилактическая реакция, анафилаксия, крапивница и ангионевротический отек (отек лица, век и губ) были зарегистрированы у пациентов детского возраста в пострегистрационный период (см. Таблицу 2).

Таблица 3. Нежелательные реакции на препарат у детей, наблюдаемые в клинических исследованиях

Системно-органный класс (СОК)	Нежелательная реакция (предпочтительный термин, MedDRA)	Частота
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея	Часто
	Рвота	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Сыпь	Часто

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск»; лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл.почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>.

4.9. Передозировка

Симптомы

Сообщения о передозировке препарата Ксофлюза были получены в клинических исследованиях и в период пострегистрационного применения. В большинстве случаев при передозировке нежелательных реакций не наблюдалось. Недостаточно данных для определения того, какие симптомы можно ожидать в результате передозировки.

Лечение

Для препарата Ксофлюза не существует известного специфического антидота. В случае передозировки следует оказать стандартную поддерживающую медицинскую помощь на основании имеющихся у пациента признаков и симптомов передозировки.

Маловероятно, что балоксавир может в существенном количестве быть удален при помощи диализа по причине высокого связывания с белками сыворотки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусные средства системного действия, другие противовирусные средства.



Код АТХ: J05AX25

Механизм действия

Балоксавир марбоксил является пролекарством, который путем гидролиза превращается в активную форму балоксавир, проявляющую противовирусную активность в отношении гриппа. Балоксавир действует на кэп-зависимую эндонуклеазу (СЕН), специфический фермент вируса гриппа в кислотной полимеразной (РА) субъединице в РНК-полимеразном комплексе вируса, и таким образом ингибирует транскрипцию геномов вируса гриппа, что приводит к ингибированию репликации вируса гриппа.

Активность in vitro

В анализе ингибирования ферментов 50% ингибирующая концентрация (IC₅₀) балоксавира составляла от 1,4 до 3,1 нмоль/л для вирусов гриппа А и от 4,5 до 8,9 нмоль/л для вирусов гриппа В.

В анализе культуры клеток MDCK (культура клеток почки коккер-спаниэля) медианы значений 50% эффективной концентрации (EC₅₀) балоксавира составляли 0,73 нмоль/л (n=31; диапазон: 0,20–1,85 нмоль/л) для штаммов подтипа А/Н1N1, 0,83 нмоль/л (n=33; диапазон: 0,35–2,63 нмоль/л) для штаммов подтипа А/Н3N2 и 5,97 нмоль/л (n=30; диапазон: 2,67–14,23 нмоль/л) для штаммов типа В.

В анализе снижения титра вируса в клетках MDCK значения 90% эффективной концентрации (EC₉₀) балоксавира составляли от 0,46 до 0,98 нмоль/л для вирусов подтипа А/Н1N1 и А/Н3N2, от 0,80 до 3,16 нмоль/л для вирусов подтипа А/Н5N1 и А/Н7N9 и от 2,21 до 6,48 нмоль/л для вирусов типа В.

Резистентность

Вирусы с мутацией РА/І38Т/Ғ/М/Н/Ѕ, отобранные in vitro или в клинических исследованиях, показывают сниженную восприимчивость к балоксавиру с изменениями значений EC₅₀ в 11–57 раз для вирусов гриппа А и в 2–8 раз для вирусов гриппа В.

В трех исследованиях 3-й фазы лечения неосложненного гриппа (см. далее) в исходных изолятах не обнаружена устойчивость к балоксавиру. В двух исследованиях с участием взрослых пациентов и подростков мутации РА/І38Т/М/Н, возникшие в ходе лечения, были обнаружены у 36/370 (9,7 %) и у 15/290 (5,2 %) пациентов, получавших лечение балоксавиром марбоксилем, но не были обнаружены у пациентов, получавших плацебо.

В исследовании 3-й фазы с участием пациентов детского возраста мутации РА/І38Т/М/Ѕ, возникшие в ходе лечения, были обнаружены у 11 из 57 (19,3%) пациентов с гриппом в группе лечения балоксавиром марбоксилем.

В исследовании 3-й фазы постконтактной профилактики (см. далее) РА/І38Т/М были обнаружены у 10 из 374 (2,7%) участников, получавших лечение балоксавиром марбоксилем. Мутации РА/І38 не были обнаружены у участников в группе плацебо, за исключением 2 пациентов, которые получили балоксавир марбоксил в качестве препарата неотложной терапии.

Балоксавир проявляет активность in vitro против вирусов гриппа, которые считаются устойчивыми к ингибиторам нейраминидазы, включая штаммы со следующими мутациями: Н274У в А/Н1N1, Е119V и R292K в А/Н3N2, R152K в D198E в вирусе типа В, Н274У в А/Н5N1, R292K в А/Н7N9.

Клинические исследования

Лечение неосложненного гриппа

Взрослые пациенты и подростки

Исследование Capstone 1 (1601T0831) - рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование 3-й фазы, которое проводилось в Японии и в США для оценки эффективности и безопасности однократного приема внутрь балоксавира марбоксила в сравнении с приемом плацебо или осельтамивира у в целом здоровых взрослых и подростков (в возрасте от ≥ 12 лет до ≤ 64 лет) с неосложненным гриппом.

Пациенты были рандомизированы для получения балоксавира марбоксила (пациенты с массой тела от 40 до < 80 кг получали 40 мг, а пациенты с массой тела ≥ 80 кг получали 80 мг) или осельтамивир, 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней (только в возрасте ≥ 20 лет), или плацебо. Прием препарата осуществляли в течение 48 часов после первого проявления симптомов гриппа.

Всего в исследование было включено 1436 пациентов (из которых 118 в возрасте от ≥ 12 лет до ≤ 17 лет) во время сезона гриппа в северном полушарии в 2016–2017 гг. Преобладающим штаммом вируса гриппа в этом исследовании был подтип A/H3 (от 84,8% до 88,1%), за ним следовали вирус типа B (от 8,3% до 9,0%) и подтип A/H1N1pdm (от 0,5% до 3,0%).

Первичной конечной точкой эффективности было время до облегчения симптомов (ВДОС) (кашля, боли в горле, головной боли, заложенности носа, лихорадочного состояния или озноба, боли в мышцах или суставах и утомляемости). Балоксавир марбоксил продемонстрировал статистически значимое снижение ВДОС в сравнении с плацебо (Таблица 4).

Таблица 4. Capstone 1: Время до облегчения симптомов (балоксавир марбоксил по сравнению с плацебо), популяция ITT*

Время до облегчения симптомов (медиана [часы])			
Балоксавир марбоксил 40/80 мг (95% ДИ) N=455	Плацебо (95% ДИ) N=230	Разница между балоксавиром марбоксилом и плацебо (95% ДИ для разницы)	P-значение
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

ДИ — доверительный интервал

*ITT: популяция инфицированных пациентов, начавших лечение, включала пациентов с подтвержденным диагнозом гриппа, которые получали исследуемый препарат.

Подтверждение гриппа основывалось на результатах ОТ-ПЦР в 1-й день.

При сравнении группы балоксавира марбоксила с группой осельтамивира не было выявлено статистически значимой разницы в отношении ВДОС (53,5 ч в сравнении с 53,8 ч соответственно).

Медиана (95% ДИ) ВДОС составляла 49,3 (44,0; 53,1) и 82,1 (69,5; 92,9) часа у пациентов, у которых симптомы наблюдались в течение от > 0 до ≤ 24 часов, и 66,2 (54,4; 74,7) и 79,4 (69,0; 91,1) часа у пациентов, у которых симптомы наблюдались в течение от > 24 до ≤ 48 часов для балоксавира марбоксила и плацебо соответственно.

Медиана времени до разрешения лихорадки у пациентов, получавших лечение балоксавиром марбоксилом, составляла 24,5 часа (95% ДИ: 22,6–26,6 ч) по сравнению с 42,0 часами (95% ДИ: 37,4–44,6 ч) у пациентов, получавших плацебо. Не было отмечено различия в длительности лихорадки в группе балоксавира марбоксила по сравнению с группой осельтамивира.

Исследование Capstone 2 (1602T0832) - рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование фазы III для оценки эффективности и безопасности приема внутрь однократной дозы балоксавира марбоксила в сравнении с приемом плацебо или осельтамивира у взрослых и подростков (в возрасте ≥ 12 лет) с неосложненным гриппом и как минимум одним фактором, повышающим вероятность развития осложнений.

Пациенты были рандомизированы для приема внутрь однократной дозы балоксавира марбоксила (в соответствии с массой тела, как в исследовании Capstone 1) или осельтамивир, 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней, или плацебо. Прием препарата осуществляли в течение 48 часов после первого возникновения симптомов.

Из общего количества 2184 пациентов 59 были в возрасте от ≥ 12 до ≤ 17 лет, 446 в возрасте от ≥ 65 до ≤ 74 лет, 142 в возрасте от ≥ 75 до ≤ 84 лет и 14 в возрасте ≥ 85 лет. Преобладающими вирусами гриппа в этом исследовании были вирусы подтипа А/Н3 (от 46,9% до 48,8%) и типа В (от 38,3% до 43,5%). Первичной конечной точкой эффективности было время до облегчения симптомов гриппа (ВДОС) (кашля, боли в горле, головной боли, заложенности носа, лихорадки или озноба, боли в мышцах или суставах и утомляемости). Балоксавир марбоксил вызывал статистически значимое снижение ВДОС в сравнении с плацебо (Таблица 5).

Таблица 5. Capstone 2: Время до улучшения симптомов гриппа (балоксавир марбоксил по сравнению с плацебо), популяция ITT*

Время до облегчения симптомов гриппа (медиана [часы])			
Балоксавир марбоксил 40/80 мг (95% ДИ) N=385	Плацебо (95% ДИ) N=385	Разница между балоксавиром марбоксилом и плацебо (95 % ДИ для разницы)	P-значение
73.2 (67.5; 85.1)	102.3 (92.7; 113.1)	-29.1 (-42.8; -14.6)	<0.0001

*ITT: популяция инфицированных пациентов, начавших лечение, включала пациентов с подтвержденным диагнозом гриппа, которые получали исследуемый препарат.

При сравнении группы балоксавира марбоксила с группой осельтамивира не было выявлено статистически значимой разницы в отношении ВДОС (73,2 ч в сравнении с 81,0 ч соответственно).

Медиана (95% ДИ) ВДОС составляла 68,6 (62,4; 78,8) и 99,1 (79,1; 112,6) часа у пациентов с симптомами гриппа в течение от >0 до ≤ 24 часов, и 79,4 (67,9; 96,3) и 106,7 (92,7; 125,4) часа у пациентов с симптомами гриппа в течение от >24 до ≤ 48 часов, для балоксавира марбоксила и плацебо соответственно.

У пациентов, инфицированных вирусом типа А/Н3, медиана ВДОС была короче в группе балоксавира марбоксила в сравнении с группой плацебо, но не в сравнении с группой осельтамивира (см. Таблицу 6). В подгруппе пациентов, инфицированных вирусом типа В, медиана ВДОС была короче в группе балоксавира марбоксила в сравнении с группами плацебо и осельтамивира (см. Таблицу 6).

Таблица 6. Время до облегчения симптомов в зависимости от подтипа вируса гриппа, популяция ITT

Время до облегчения симптомов (часы) Медиана (95% ДИ)			
Вирус	Балоксавир марбоксил	Плацебо	Осельтамивир
А/Н3	75.4 [62.4; 91.6] N=180	100.4 [88.4; 113.4] N=185	68.2 [53.9; 81.0] N=190
В	74.6 [67.4; 90.2] N=166	100.6 [82.8; 115.8] N=167	101.6 [90.5; 114.9] N=148

Медиана времени до разрешения лихорадки составляла 30,8 часа (95% ДИ: 28,2–35,4 ч) в группе балоксавира марбоксила по сравнению с 50,7 часа (95% ДИ: 44,6–58,8 ч) в группе плацебо. Между группами балоксавира марбоксила и осельтамивира не отмечалось явных различий.

Общая частота осложнений, связанных с гриппом (смерть, госпитализация, синусит, средний отит, бронхит и/или пневмония) составляла 2,8% (11/388 пациентов) в группе балоксавира марбоксила в сравнении с 10,4% (40/386 пациентов) в группе плацебо.

Более низкая общая частота развития осложнений гриппа в группе балоксавира марбоксила по сравнению с группой плацебо обусловлена преимущественно более низкой частотой встречаемости бронхита (1,8% в сравнении с 6,0% соответственно) и синусита (0,3% в сравнении с 2,1% соответственно).

Пациенты детского возраста (в возрасте от 1 до < 12 лет)

Ministone-2 (CP40563) - рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование с контролем по действующему веществу в целях оценки безопасности, эффективности и фармакокинетики разовой пероральной дозы препарата балоксавир марбоксил, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь, по сравнению с осельтамивиром у здоровых пациентов детского возраста (в возрасте от 1 до < 12 лет) с гриппоподобными симптомами.

Всего 173 пациента были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения однократной пероральной дозы балоксавира марбоксила в расчете на массу тела (2 мг/кг для пациентов с массой тела < 20 кг или 40 мг для пациентов с массой тела ≥ 20 кг) или осельтамивира (доза в расчете на массу тела) в течение 5 дней. В случае необходимости пациенты могли принимать парацетамол. В исследование были включены пациенты с факторами риска, предрасполагающими к развитию осложнений (14% (25/173)). Преобладающим штаммом вируса гриппа в этом исследовании был подтип А/Н3. Основная цель заключалась в сравнении безопасности однократной дозы балоксавира марбоксила с применением осельтамивира два раза в сутки в течение 5 дней. Вторичная цель заключалась в сравнении эффективности балоксавира марбоксила с осельтамивиром на основании конечных точек эффективности, которые включали время до ослабления признаков и симптомов гриппа (кашель и назальные симптомы, время до возвращения в нормальное состояние здоровья и деятельности и продолжительность лихорадки).

Время до облегчения признаков и симптомов гриппа была сравнима в группах лечения балоксавиром марбоксилем (медиана 138,1 часа [95 % ДИ: 116,6, 163,2]) и осельтамивиром (медиана 150 часов [95% ДИ: 115,0, 165,7]), см. Таблицу 7.

Таблица 7. Время до облегчения признаков и симптомов гриппа, популяция ITT

Время до облегчения симптомов (медиана [часы])	
Балоксавир марбоксил (95% ДИ) N=80	Осельтамивир (95% ДИ) N=43
138,1 (116,6, 163,2)	150,0 (115,0, 165,7)

Медиана продолжительности лихорадки была сопоставимой в группах лечения балоксавиром марбоксилем (41,2 часа [95% ДИ: 24,5, 45,7]) и осельтамивиром (46,8 часа [95% ДИ: 30,0, 53,5]).

Общая частота осложнений, связанных с гриппом (смерть, госпитализация, пневмония, бронхит, синусит, отит среднего уха, энцефалит/энцефалопатия, фебрильные судороги, миозит) составляла 7,4 % (6/81 пациент) в группе лечения балоксавиром марбоксилем и 7% (3/43 пациента) в группе лечения осельтамивиром. Частота отита среднего уха составляла 3,7% (3/81 пациент) в группе лечения балоксавиром марбоксилем и 4,7% (2/43 пациента) в группе лечения осельтамивиром. Один пациент сообщил о развитии синусита, один — пневмонии и один — бронхита в группе лечения балоксавиром марбоксилем; фебрильные судороги развились у одного пациента в группе лечения осельтамивиром.

Постконтактная профилактика гриппа

Рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование фазы III (1719T0834) было проведено с участием 749 пациентов в Японии для оценки эффективности и безопасности приема внутрь однократной дозы балоксавира марбоксила в сравнении с плацебо для постконтактной профилактики гриппа. Участники проживали вместе с нулевыми пациентами, инфицированными гриппом.

В исследование было включено 607 участников в возрасте > 12 лет и 142 участника в возрасте от 1 года до < 12 лет, которые получали дозу балоксавира марбоксила в расчете по массе тела, как и в исследованиях лечения, или получали плацебо. Большая часть участников (73,0%) были зарегистрированы в группу нулевых пациентов в течение 24 часов с момента проявления симптомов. Преобладающими штаммами вируса гриппа у нулевых пациентов были подтип A/H3 (48,6%) и подтип A/H1N1pdm (47,5%) и грипп B (0,7%).

Первичной конечной точкой эффективности была доля членов семьи пациента, которые были инфицированы вирусом гриппа с развитием лихорадки и как минимум одного респираторного симптома в период с дня 1 по день 10.

Отмечено статистически значимое снижение доли пациентов с гриппом, подтвержденным лабораторными исследованиями, с 13,6% в группе плацебо до 1,9% в группе балоксавира марбоксила (см. Таблицу 8).



Таблица 8. Доля пациентов с вирусом гриппа, лихорадкой и как минимум одним респираторным симптомом (балоксавир в сравнении с плацебо)

Доля пациентов с вирусом гриппа, лихорадкой и по крайней мере одним респираторным симптомом (%), популяция mITT*			
Балоксавир марбоксил (95% ДИ)	Плацебо (95% ДИ)	Скорректированное отношение рисков (95% ДИ для отношения рисков)	P-значение
N=374 1,9 (0,8, 3,8)	N=375 13,6 (10,3, 17,5)	0,14 (0,06, 0,30)	< 0,0001
Доля пациентов в возрасте ≥ 12 лет с вирусом гриппа, лихорадкой и по крайней мере одним респираторным симптомом (%)			
N=303 1,3 (0,4, 3,3)	N=304 13,2 (9,6, 17,5)	0,10 (0,04, 0,28)	< 0,0001
Доля пациентов в возрасте от 1 года до ≥ 12 лет с вирусом гриппа, лихорадкой и по крайней мере одним респираторным симптомом (%)			
N = 71 4,2 (0,9, 11,9)	N = 71 15,5 (8, 26)	0,27 (0,08, 0,90)	0,0339

* mITT: модифицированная популяция начавших лечение пациентов. Популяция mITT включала всех рандомизированных пациентов, которые получали исследуемый препарат и имели доступные данные по эффективности, полученные после исходного уровня, среди бытовых контактов нулевых пациентов, больных гриппом. Популяцию mITT анализировали как рандомизированную.

Детская популяция

Европейское агентство по лекарственным средствам отложило обязательство по представлению результатов исследований Ксофлюзы в одной или нескольких подгруппах детей для лечения гриппа и профилактики гриппа (информацию о применении в педиатрии см. в разделе 4.2).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального применения балоксавир марбоксил экстенсивно превращается в свой активный метаболит балоксавир. Плазменная концентрация балоксавира марбоксила при этом оказывалась очень низкой или ниже предела количественного определения ($<0,100$ нг/мл).

После однократного перорального применения балоксавира марбоксила в дозе 80 мг натошак, максимальная плазменная концентрация (T_{max}) балоксавира достигалась примерно через ~ 4 часа. Абсолютная биодоступность балоксавира после приема внутрь балоксавира марбоксила не установлена.

Влияние приема пищи

Исследование применения балоксавира марбоксила у здоровых добровольцев в состоянии натошак и после приема пищи (примерно 400-500 ккал, включая 150 ккал в виде жиров) выявило, что после приема пищи показатели C_{max} и AUC балоксавира снижались на 48% и 36%, соответственно. В присутствии пищи показатель T_{max} не изменялся. В клинических исследованиях при применении препарата Ксофлюза натошак или после приема пищи у пациентов с гриппом клинически значимых различий эффективности не наблюдалось.

Распределение

В исследовании *in vitro* показатель связывания балоксавира с белками плазмы человека, преимущественно с альбумином, составил 92,9-93,9%. Кажущийся объем распределения балоксавира в терминальной фазе выведения (V_z/F) после приема внутрь однократной дозы балоксавира марбоксила составлял примерно 1180 литров у европейских пациентов и 647 литров у пациентов японского происхождения.

Биотрансформация

Первично балоксавир метаболизируется под действием фермента UGT1A3 (уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераза 1-3) с образованием глюкуронида. Минимальный вклад в этот процесс также обеспечивает изофермент CYP3A4 с образованием сульфоксида.

Исследования лекарственного взаимодействия

На основании исследований лекарственного взаимодействия (ЛВ) *in vitro* и *in vivo* не ожидается, что балоксавир марбоксил и балоксавир будут ингибировать изоферменты семейств CYP или UGT или вызывать соответствующую индукцию ферментов CYP.

На основании исследований переносчиков в условиях *in vitro* и исследований ЛВ *in vivo* не ожидается значимого фармакокинетического взаимодействия между балоксавиром марбоксилом или балоксавиром и лекарственными препаратами, являющимися субстратами следующих переносчиков: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 или MATE2K.

Экскреция

После однократного перорального применения меченного изотопом [^{14}C] балоксавира марбоксила в дозе 40 мг, доля общей экскретируемой кишечником радиоактивности составила 80,1% от введенной дозы, а для мочи данный показатель составил 14,7% (3,3% и 48,7% от введенной дозы было выделено в виде балоксавира почками и через кишечник соответственно).

Элиминация

Видимый конечный период полувыведения ($t_{1/2,z}$) балоксавира после приема разовой дозы балоксавира марбоксила внутрь составляет 79,1, 50,3 и 29,4 часа у взрослых пациентов, подростков и субъектов детского возраста европеоидной расы соответственно.

Линейность (нелинейность)

После однократного перорального применения балоксавира марбоксила в дозах от 6 мг до 80 мг отмечалась линейная фармакокинетика балоксавира.

Особые популяции

Масса тела

На основании анализа популяционной фармакокинетики масса тела была значимой ковариатой. Рекомендации по дозированию балоксавира марбоксила основаны на массе тела (см. раздел 4.2).

Пол

Анализ популяционной фармакокинетики не выявил клинически значимого влияния пола на фармакокинетику балоксавира. Коррекция дозы не требуется.

Раса

На основании анализа популяционной фармакокинетики сделан вывод, что помимо массы тела раса также является ковариатой показателя CL/F (пероральный клиренс) балоксавира.

Тем не менее, коррекция дозы балоксавира марбоксила в зависимости от расы не требуется.

Возраст

Анализ фармакокинетики в популяциях с использованием концентраций балоксавира в плазме крови из клинических исследований у пациентов в возрасте от 1 года до 64 лет не определил возраст как значимую ковариату для фармакокинетики балоксавира.

Дети

Фармакокинетические данные по балоксавиру, полученные у пациентов в возрасте от 1 года до < 12 лет, показывают, что схема применения, основанная на массе тела (2 мг/кг для массы тела до 20 кг и 40 мг для массы тела ≥ 20 кг) имеет схожее воздействие среди всех категорий массы тела в популяции пациентов детского возраста, а также схожее воздействие у взрослых пациентов и подростков, получающих дозу балоксавира марбоксила, равную 40 мг.

Фармакокинетика балоксавира у пациентов детского возраста младше 1 года не установлена.

Лица пожилого возраста

Данные по фармакокинетики, полученные у 181 пациента ≥ 65 лет, показали, что экспозиция балоксавира сопоставима с таковой у пациентов в возрасте ≥ 12 лет до 64 лет.

Нарушение функции печени

Клинически значимые различия в фармакокинетики балоксавира не наблюдались у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класса А и В по Чайлд—Пью) по сравнению со здоровыми с нормальной функцией печени.

Оценка фармакокинетических показателей у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не проводилась (см. раздел 4.2).

Нарушение функции почек

Оценка влияния нарушения функции почек на фармакокинетику балоксавира марбоксила или балоксавира не проводилась. Не ожидается, что нарушение функции почек изменит выведение балоксавира марбоксила или балоксавира.

5.3 Данные доклинической безопасности

В ходе доклинических исследований, основанных на результатах стандартных исследований фармакологической безопасности и исследований острой токсичности и токсичности при многократном введении, не было выявлено особого риска для человека.

Удлинение протромбинового времени (ПТВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) наблюдалось у крыс при экспозиции, по меньшей мере равной экспозиции у человека на основании $AUC_{0-24ч}$, при определенных условиях эксперимента, т.е. натощак и когда еда была автоклавирована или подверглась радиоактивной обработке, что позволяло воспроизвести условия ограничения/дефицита витамина К. Данные эффекты не наблюдались в исследованиях на обезьянах длительностью до 4 недель с максимальной исследованной дозой, эквивалентной 8-кратной экспозиции у человека на основании $AUC_{0-24ч}$. Считается, что эти данные имеют ограниченную клиническую значимость.

Исследования канцерогенности балоксавира марбоксила не проводились.

Пролекарство балоксавир марбоксил, а также его активная форма, балоксавир, не считаются генотоксичными, поскольку они показали отрицательный результат в тестах обратных мутаций у бактерий и в микроядерных тестах с культурой клеток млекопитающих. Балоксавир марбоксил также показал отрицательный результат в микроядерном тесте у грызунов *in vivo*.

Балоксавир марбоксил не влиял на фертильность после перорального введения у самцов и самок крыс в дозах, обеспечивающих экспозицию, эквивалентную 5-кратной экспозиции у человека на основании AUC_{0-24 ч}.

Балоксавир марбоксил не вызывал пороков развития у крыс или кроликов.

В исследовании развития эмбриона и плода с ежедневным пероральным введением балоксавира марбоксилу крысам с 6-го по 17-й дни гестации в дозах вплоть до максимальной изученной дозы, обеспечивающей экспозицию, эквивалентную 5-кратной экспозиции у человека на основании AUC_{0-24 ч}, отсутствовали признаки токсичности в отношении организма матери или плода.

У кроликов доза, обеспечивающая экспозицию, эквивалентную 14-кратной экспозиции у человека на основании показателя AUC_{0-24 ч} после приема максимальной рекомендованной дозы, вызывала токсичность для материнского организма, приводящую к невынашиванию и значимому увеличению частоты нарушений со стороны скелета у плода (шейные ребра). Скелетные изменения реабсорбировались в процессе роста соседних шейных позвонков. Доза, обеспечивающая экспозицию, эквивалентную 6-кратной экспозиции у человека на основании AUC_{0-24 ч}, не вызывала нежелательных эффектов у кроликов.

Исследование пре- и постнатального развития у крыс не показало связанных с препаратом нежелательных явлений у самок и детенышей при применении вплоть до максимальной изученной дозы, обеспечивающей экспозицию, эквивалентную 5-кратной экспозиции у человека на основании AUC_{0-24 ч}.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Лактозы моногидрат

Натрия кроскармеллоза (E468)

Повидон K25 (E1201)

Целлюлоза микрокристаллическая (E460)

Натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза (E464)

Тальк (E553b)

Титана диоксид (E171)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

Ксофлуза, 40 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой
5 лет.



Ксофлюза, 80 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой
3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке (блистер в пачке) для защиты от влаги.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 таблетке (дозировка 80 мг) или по 1 таблетке (дозировка 40 мг) в контурную ячейковую упаковку (блистер) из ламината холодного формования, состоящего из ориентированного полиамида (ОПА) / алюминиевой фольги (AL) / поливинилхлорида (ПВХ) с защитной фольгой с термосвариваемым слоем на основе ПВХ.

По 1 блистеру вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Попадание лекарственного препарата в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат в сточных водах или вместе с бытовыми отходами.

Уничтожение неиспользованного препарата или расходных материалов должно проводиться в соответствии с локальными требованиями.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

тел./факс: + 41 61 68 6880192

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

ИООО «Рош Продактс Лимитед»

220030, г. Минск, ул. Свердлова 2, 1-й этаж, помещение 20

тел.: +375 740 740 9 741

факс: +375 740 740 9 742

e-mail: belarus.safety@roche.com



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ксофлюза доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства — члена Евразийского союза в информационно-коммуникационной сети Интернет <http://www.rceth.by>.