

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

Действующее вещество: балоксавир марбоксил.

Ксофлюза, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 40 мг балоксавира марбоксила.

Вспомогательные вещества наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат и натрия (см. раздел 4.4).

Ксофлюза, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 80 мг балоксавира марбоксила.

Вспомогательные вещества наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат и натрия (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ксофлюза, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Ксофлюза, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые 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 с массой тела ≥ 20 кг для лечения неосложненного гриппа.

Постконтактная профилактика гриппа

Препарат Ксофлюза показан к применению у взрослых и детей с массой тела ≥ 20 кг для постконтактной профилактики гриппа: после контакта с заболевшим гриппом человеком.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Лечение гриппа

Однократную дозу препарата Ксофлюза следует принять как можно скорее - в течение 48 часов после начала развития симптомов гриппа.

Постконтактная профилактика гриппа

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

Лечение или постконтактная профилактика гриппа у взрослых и детей с массой тела ≥ 20 кг

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

Таблица 1. Доза препарата Ксофлюза в зависимости от массы тела пациента

Масса тела пациента (кг)	Рекомендованная однократная доза для приема внутрь
≥ 20 кг до < 80 кг	40 мг
≥ 80 кг	80 мг

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста ≥ 65 лет не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции 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.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.8, 5.1 и 5.2. Препарат Ксофлюза не следует назначать детям с массой тела <20 кг в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования для данной лекарственной формы. Безопасность и эффективность балоксавира марбоксила у детей в возрасте <1 года не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, запивая водой.

Пациентам, которые не могут проглотить таблетку целиком, не следует принимать препарат Ксофлюза в лекарственной форме «таблетки, покрытые пленочной оболочкой».

Необходимо до начала лечения оценить способность пациента проглотить таблетку.

Препарат Ксофлюза применяется однократно, как с пищей, так и натощак (см. раздел 5.2).

Препарат Ксофлюза не следует одновременно принимать со слабительными или антацидными средствами, содержащими поливалентные катионы, а также с биологически активными добавками к пище, содержащими железо, цинк, селен, кальций, магний (см. раздел 4.5).

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к балоксавиру марбоксилу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Ограничение применения

Вирусы гриппа изменяются со временем, и такие факторы, как тип или подтип вируса, появление резистентности или изменение вирусной вирулентности, могут снижать клиническую пользу противовирусных препаратов. При принятии решения о применении препарата Ксофлюза необходимо изучить доступную информацию о восприимчивости циркулирующих штаммов вируса гриппа к лекарственному препарату.

Вспомогательные вещества

Лактоза

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

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть по сути 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 слабительными средствами или антацидными средствами, содержащими поливалентные катионы, а также с биологически активными добавками к пище, содержащими железо, цинк, селен, кальций, магний.

Взаимодействие с вакцинами против гриппа

Исследования взаимодействия балоксавира марбоксила и вакцин против гриппа не проводились. В исследованиях гриппа, полученного естественным или экспериментальным путем, лечение препаратом Ксофлюза не оказывало влияния на гуморальный антителый ответ на инфекцию гриппа.

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 непрямых 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 секретируются 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 (см. раздел 5.3).

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Поскольку клинические исследования проводились в различных условиях, частоту нежелательных лекарственных реакций, наблюдаемых в ходе клинических исследований препарата, нельзя напрямую сравнивать с частотой нежелательных реакций, наблюдаемых в ходе клинических исследований другого препарата. Частота нежелательных лекарственных реакций, наблюдаемых в ходе клинических исследований, может не отражать частоту нежелательных реакций в реальной практике.

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности препарата Ксофлюза основан на данных из 3 плацебо-контролируемых клинических исследований, в которых 1640 пациентов получали препарат: 1334 пациента (81%) в возрасте от 18 до 64 лет, 209 пациентов (13%) в возрасте ≥ 65 лет и 97 пациентов (6%) в возрасте от 12 до 17 лет. В данных исследованиях принимали участие взрослые пациенты и подростки без дополнительных заболеваний (N=910), а также пациенты с высоким риском развития осложнений гриппа (N=730). Из всех пациентов 1440 человек получали препарат Ксофлюза в рекомендованной дозе.

В таблице 2 приведены наиболее часто встречающиеся нежелательные явления (независимо от наличия связи с исследуемым препаратом), отмечавшиеся, как минимум, у 1% взрослых пациентов и подростков, получавших препарат Ксофлюза в рекомендованной дозе в ходе клинических исследований 1518T0821, Capstone 1 (1601T0831) и Capstone 2 (1602T0832).

В ходе плацебо-контролируемого клинического исследования постконтактной профилактики гриппа при участии 374 пациентов, получавших препарат Ксофлюза, нежелательных лекарственных реакций выявлено не было.

Наиболее частым нежелательным явлением в исследовании постконтактной профилактики гриппа был назофарингит.

При пострегистрационном применении отмечались реакции гиперчувствительности, которые включали сообщения об анафилаксии/анафилактических реакциях и менее тяжелых формах реакций гиперчувствительности, в том числе крапивницу и ангионевротический отек.

Из данных нежелательных реакций в клинических исследованиях отмечалась только крапивница с установленной категорией частоты «нечасто».

Табличное резюме нежелательных реакций

Таблица 2. Частота нежелательных явлений, отмечавшихся, как минимум, у 1% пациентов, получавших препарат Ксофлюза в ходе исследований 1518T0821, Capstone 1 (1601T0831) и Capstone 2 (1602T0832) при остром неосложненном гриппе

Нежелательное явление	Препарат Ксофлюза (N=1440)	Плацебо (N=1136)
Диарея	3%	4%
Бронхит	3%	4%
Тошнота	2%	3%
Синусит	2%	3%
Головная боль	1%	1%

Следующие нежелательные реакции были идентифицированы при пострегистрационном применении балоксавира марбоксила (см. таблицу 3) на основании сообщений о спонтанных случаях и сообщений из программ неинтервенционных исследований. Нежелательные реакции распределены в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Для классификации частоты нежелательных реакций используются следующие категории: 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 3. Нежелательные реакции, отмечавшиеся при пострегистрационном применении

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

Дети

Нежелательных реакций у пациентов в возрасте от 1 года до 12 лет (n=115), получавших препарат Ксофлюза в одном двойном слепом клиническом исследовании с активным

контролем Ministone-2 (CP40563), не отмечалось. Данные по безопасности у детей в возрасте от 1 до 12 лет с высоким риском развития осложнений ограничены.

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

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

тел. +375 (17) 299 55 14; факс +375 (17) 242 00 29

e-mail: rcpl@rceth.by

www.rceth.by

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

тел. 8 (800) 550 99 03 «горячая линия»

e-mail: info@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

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 быть в существенном количестве удален при помощи диализа по причине высокого связывания с белками сыворотки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J05AX25

Механизм действия

Балоксавир марбоксил представляет собой пролекарство, которое в процессе гидролиза преобразуется в активный метаболит балоксавир, обладающий действием в отношении вируса гриппа. Балоксавир воздействует на кэп-зависимую эндонуклеазу (СЕН) – специфичный для вируса гриппа фермент в полимеразной кислой субъединице комплекса вирусной РНК (рибонуклеиновая кислота)-полимеразы. Тем самым балоксавир ингибирует транскрипцию генома вируса гриппа, приводя к подавлению вирусной репликации.

Фармакодинамические эффекты

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 RA/I38T/M/F/N/S, отобранные в исследованиях *in vitro* или в клинических исследованиях, показали сниженную чувствительность к балоксавиру с изменением значений EC₅₀ в диапазоне от 11 до 57 раз для вирусов гриппа типа А и от 2 до 8 раз для вирусов гриппа типа В.

В ходе трех исследований фазы III лечения неосложненного гриппа (см. ниже) не было выявлено резистентности исходных изолятов к балоксавиру. В двух исследованиях у взрослых и подростков мутации RA/I38T/M/N, возникшие в результате лечения, были

обнаружены у 36/370 (9.7%) и 15/290 (5.2%) пациентов, получавших лечение

балоксавиром марбоксилом, но не были обнаружены у пациентов, получавших лечение плацебо.

В исследовании фазы III у детей мутации PA/I38T/M/S, возникшие в результате лечения, были обнаружены у 11/57 (19.3%) пациентов, получавших лечение балоксавиром марбоксилом.

В исследовании фазы III по изучению постконтактной профилактики (см. ниже) мутации PA/I38T/M были обнаружены у 10 из 374 (2.7%) пациентов, получавших лечение балоксавиром марбоксилом. Замены PA/I38 не были обнаружены у пациентов, получавших лечение плацебо, за исключением 2 пациентов, получавших балоксавир марбоксил в качестве резервного препарата.

Балоксавир активен в исследованиях *in vitro* в отношении вирусов, которые считаются резистентными к ингибиторам нейраминидазы, включая штаммы со следующими мутациями: H274Y для вируса подтипа A/H1N1, E119V и R292K для вируса подтипа A/H3N2, R152K и D198E для вируса типа B, H274Y для вируса подтипа A/H5N1, R292K для вируса подтипа A/H7N9.

Клиническая эффективность и безопасность

Лечение неосложненного гриппа

Взрослые и подростки

Исследование Capstone 1 (1601T0831) представляло собой рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование фазы III, которое проводилось в Японии и в США для оценки эффективности и безопасности однократного приема внутрь балоксавира марбоксила в лекарственной форме таблетки в сравнении с приемом плацебо или осельтамивира у в остальном 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), осельтамивира 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.

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 (кашля, боли в горле, головной боли, заложенности носа, лихорадки или озноба, боли в мышцах или суставах и утомляемости) (ВДОС). Балоксавир марбоксил вызывал статистически значимое снижение ВДОС в сравнении с плацебо (таблица 4).

Таблица 4. Capstone 1: время до облегчения симптомов (балоксавир марбоксил в сравнении с плацебо), популяция ITTI*

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)	Значение p
53.7 (49.5; 58.5)	80.2 (72.6; 87.1)	-26.5 (-35.8; -17.8)	<0.0001

ДИ — доверительный интервал

*ITTI – инфицированная популяция пациентов, имеющая намерение применить вмешательство, включала пациентов, которые получили исследуемый препарат, с подтвержденным диагнозом гриппа. Подтверждение гриппа основывалась на результатах ОТ-ПЦР (полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией) в день 1.

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 часа (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) представляло собой рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование фазы III для оценки эффективности и безопасности приема внутрь однократной дозы балоксавира марбоксила в лекарственной форме таблетки в сравнении с приемом плацебо или осельтамивира у взрослых и подростков (в возрасте ≥12 лет) с неосложненным гриппом и как минимум одним фактором со стороны

организма, повышающим вероятность развития осложнений. Пациенты были рандомизированы для приема внутрь однократной дозы балоксавира марбоксила (в соответствии с массой тела, как в исследовании Capstone 1), осельтамивира 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 (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 (см. таблицу 5).

Таблица 5. Capstone 2: время до облегчения симптомов гриппа (балоксавир марбоксил в сравнении с плацебо), популяция ITT1

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)	Значение p
73.2 (67.5; 85.1)	102.3 (92.7; 113.1)	-29.1 (-42.8; -14.6)	<0.0001

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, присутствующими 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, присутствующими 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 ITTI

Время до облегчения симптомов (часы)			
Медиана (95% ДИ)			
Вирус	Балоксавир марбоксил	Плацебо	Осельтамивир
А/НЗ	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 зарегистрировано явных различий.

Общая частота развития осложнений гриппа (смертельный исход, 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).

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 лекарственной форме таблетки или гранулы в сравнении с плацебо для постконтактной профилактики гриппа. Участники проживали вместе с нулевыми пациентами, инфицированными гриппом.

Всего 607 пациентов в возрасте 12 лет и старше и 142 пациента в возрасте от 1 года до <12 лет получали балоксавир марбоксил в дозировке, соответствующей массе тела, как в исследованиях лечения, или плацебо. Большинство участников (73%) были включены в исследование в течение 24 часов после возникновения симптомов в группе нулевых пациентов. Преобладающими штаммами вируса гриппа у нулевых пациентов были подтип А/Н3 (48.6%) и подтип А/Н1N1pdm (47.5%), за которыми следовал вирус гриппа типа В (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 7).

Таблица 7. Доля пациентов с вирусом гриппа, лихорадкой и как минимум одним респираторным симптомом (балоксавир в сравнении с плацебо)

Доля пациентов с вирусом гриппа, лихорадкой и как минимум одним респираторным симптомом (%) в популяции mITT*			
Балоксавир марбоксил (95% ДИ)	Плацебо (95 % ДИ)	Скорректированное отношение рисков (95 % ДИ)	Значение p
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 как минимум 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 до <12 лет с вирусом гриппа, лихорадкой и как минимум 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 пациентов, имевших намерение применить вмешательство, mITT популяция включала всех рандомизированных пациентов, которые получили исследуемый препарат и для

которых были доступны данные по эффективности после исходного уровня наряду с членами семей нулевых пациентов с гриппом. mITT популяцию анализировали как рандомизированную.

Дети

Ministone-2 (CP40563) представляло собой рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование с активным контролем, разработанное для оценки безопасности, эффективности и фармакокинетики приема внутрь однократной дозы балоксавира марбоксила в лекарственной форме гранулы для приготовления суспензии по сравнению с осельтамивиром у в остальном здоровых детей в возрасте от 1 года до <12 лет с гриппоподобными симптомами.

В общей сложности 173 пациента были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения внутрь однократной дозы балоксавира марбоксила в дозировке, соответствующей массе тела (2 мг/кг для пациентов с массой тела <20 кг или 40 мг для пациентов с массой тела ≥ 20 кг) или осельтамивира (в дозировке, соответствующей массе тела) в течение 5 дней. Пациенты при необходимости могли получать парацетамол. Пациентов с факторами риска, повышающими вероятность развития осложнений (14% (25/173)) включали в исследование. Преобладающим штаммам вируса гриппа в данном исследовании был подтип A/H3. Первичной целью было сравнение безопасности однократной дозы балоксавира марбоксила с осельтамивиром, который применяли два раза в день в течение 5 дней. Вторичной целью было сравнение эффективности балоксавира марбоксила с осельтамивиром на основании конечных точек по эффективности, включая время до облегчения симптомов гриппа (кашля и назальных симптомов, время до возвращения к обычному состоянию здоровья и активности и длительность лихорадки).

Время до облегчения признаков и симптомов гриппа было сопоставимо между группой балоксавира марбоксила (медиана 138.1 ч [95% ДИ: 116.6, 163.2]) и осельтамивира (медиана 150 ч [95% ДИ: 115.0, 165.7]) – см. таблицу 8.

Таблица 8. 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 времени до разрешения лихорадки была сопоставима в группе балоксавира марбоксила (41.2 ч [95% ДИ: 24.5, 45.7]) и осельтамивира (46.8 ч [95% ДИ: 30.0, 53.5]). Общая частота развития осложнений гриппа (смертельный исход, госпитализация, пневмония, бронхит, синусит, средний отит, энцефалит/энцефалопатия, фебрильные судороги, миозит) составила 7.4% (6/81 пациентов) в группе балоксавира марбоксила в сравнении с 7% (3/43 пациентов) в группе осельтамивира. Частота среднего отита составила 3.7% (3/81 пациентов) в группе балоксавира марбоксила в сравнении с 4.7% (2/43 пациентов) в группе осельтамивира. Синусит, пневмония и бронхит отмечались у одного пациента каждое в группе балоксавира марбоксила и фебрильные судороги отмечались у одного пациента в группе осельтамивира.

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 максимальная плазменная концентрация (T_{max}) балоксавира в состоянии натощак достигалась 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 натощак и после приема пищи (примерно 400-500 ккал, включая 150 ккал в виде жира) 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 натощак или после приема пищи у пациентов с гриппом клинически значимых различий эффективности не наблюдалось.

Распределение

В условиях *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

Балоксавир в первую очередь 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 значимую 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

После однократного перорального применения балоксавира марбоксила кажущийся терминальный период полувыведения ($t_{1/2,z}$) балоксавира у европейских взрослых, подростков и детей составил 79.1, 50.3 и 29.4 часа соответственно.

Линейность (нелинейность)

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

Печеночная недостаточность

Клинически значимых различий фармакокинетики балоксавира у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А и класс В по шкале Чайлд-Пью) и у здоровых добровольцев из контрольной группы с нормальной функцией печени не выявлено.

У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) фармакокинетика не оценивалась (см. раздел 4.2).

Почечная недостаточность

Влияние нарушения функции почек на фармакокинетику балоксавира марбоксила или его активного метаболита балоксавира не оценивалось. Не ожидается, что нарушение функции почек окажет влияние на выведение балоксавира марбоксила или балоксавира.

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.

Масса тела

На основании анализа популяционной фармакокинетики масса тела была важной ковариатой. Рекомендации по дозированию балоксавира марбоксила у взрослых и детей основаны на массе тела (см. раздел 4.2).

Пол

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

Раса

На основании анализа популяционной фармакокинетики сделан вывод, что помимо массы тела раса также является ковариатой показателя CL/F (кажущийся общий клиренс) балоксавира. Тем не менее, коррекции дозы балоксавира марбоксила в зависимости от расы не требуется.

Возраст

В анализе популяционной фармакокинетики с использованием плазменных концентраций балоксавира, полученных в ходе клинических исследований балоксавира марбоксила у пациентов в возрасте от 1 года до 64 лет, возраст не был определен в качестве клинически значимой ковариаты для фармакокинетики балоксавира.

Дети

Данные по фармакокинетики балоксавира марбоксила, собранные у пациентов в возрасте от 1 года до <12 лет, показали, что скорректированный по массе тела режим дозирования (2 мг/кг при массе тела до 20 кг и 40 мг при массе тела ≥ 20 кг) обеспечивает сходные экспозиции балоксавира марбоксила при различных категориях массы тела у детей наряду со сходными экспозициями у взрослых и подростков, которые получали дозу 40 мг балоксавира марбоксила.

Фармакокинетика балоксавира у детей младше 1 года не установлена.

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 и активированного частичного тромбопластинового времени наблюдалось у крыс при экспозиции, по меньшей мере равной экспозиции у человека на основании $AUC_{0-24ч}$, при определенных условиях эксперимента, т. е. натошак 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 $AUC_{0-24 ч}$. Считается, что они имеют ограниченную клиническую значимость.

Исследования канцерогенности балоксавира марбоксила не проводились.

Пролечкарство балоксавир марбоксил, а также его активная форма, балоксавир, не считаются генотоксичными, поскольку они показали отрицательный результат в тестах индукции обратных мутаций у бактерий и в микроядерных тестах с культурой клеток млекопитающих. Кроме того, 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 марбоксила 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 малых нарушений со стороны скелета у плода (шейные ребра). Данные нарушения со стороны скелета резорбировались 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

Повидон K25

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия стеарил фумарат

Оболочка

Opadry White 03A48081 (гипромеллоза, тальк, титана диоксид (E171))

Тальк

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

Дозировка 40 мг: 5 лет

Дозировка 80 мг: 4 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 или 2 таблетки (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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

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

тел./факс: + 41 61 68 6880192

www.roche.com

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

ИООО «Рош Продактс Лимитед»

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

тел. +375 740 740 97 41

e-mail: belarus.safety@roche.com

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»

107031, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. +7 (495) 229 29 99

e-mail: moscow.reception@roche.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000927)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 23.06.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ксофлюза доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>.