

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOFLUZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

XOFLUZA

Baloxavir Marboxil

La información recogida en esta ficha técnica es válida para Xofluza exclusivamente

1. DESCRIPCIÓN

1.1 GRUPO TERAPÉUTICO/FARMACOLÓGICO DEL FÁRMACO

Código ATC: J05AX25

1.2 FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Los comprimidos de 20 mg de XOFLUZA son comprimidos recubiertos de forma **De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.**

Los comprimidos de 40 mg de XOFLUZA son comprimidos recubiertos de forma **De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.**

1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral

1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIOACTIVIDAD

No procede.

1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: Baloxavir Marboxil

Los comprimidos recubiertos de 20 mg contienen 20 mg de Baloxavir Marboxil.

Los comprimidos recubiertos de 40 mg contienen 40 mg de Baloxavir Marboxil.

Excipientes: **De acuerdo a la fórmula autorizada en el registro sanitario.**

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

XOFLUZA está indicado para el tratamiento de la influenza no complicada en pacientes de 12 años de edad y mayores que hayan estado sintomáticos por no más de 48 horas y que se encuentran:

Por lo demás, saludables, o

En alto riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la influenza.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOFLUZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Limitaciones de uso

Los médicos prescriptores deben tener en cuenta la información disponible sobre los patrones de sensibilidad al fármaco del virus de la influenza y los efectos del tratamiento cuando decidan si van a usar XOFLUZA (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Estudios de eficacia, Vigilancia de la resistencia durante el desarrollo clínico*).

2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**Instrucciones generales**

Se debe administrar una dosis única de XOFLUZA en un plazo máximo de 48 horas desde el inicio de los síntomas.

XOFLUZA puede tomarse con o sin alimentos (v. 3.2 *Propiedades farmacocinéticas*).

La administración conjunta de XOFLUZA con productos lácteos, bebidas fortificadas con calcio, laxantes que contienen cationes polivalentes, antiácidos o suplementos orales (por ejemplo, calcio, hierro, magnesio, selenio o zinc) deben evitarse.

Adultos y adolescentes (≥12 años)

En la tabla 1 se muestra la dosis recomendada de XOFLUZA en función del peso corporal.

Tabla 1 Dosis de XOFLUZA en función del peso del paciente

Peso corporal del paciente (kg)	Dosis oral recomendada
40 kg a <80 kg	40 mg
≥80 kg	80 mg

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de XOFLUZA.

2.2.1 Pautas posológicas especiales**Uso en pediatría**

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de XOFLUZA en pacientes <12 años. Consúltese la pauta posológica para los pacientes ≥12 años en el apartado 2.2 *Posología y forma de administración*.

Uso en geriatría

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XOFLUZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

No se recomienda ajustar la dosis (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales, Población geriátrica*).

Disfunción renal

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de XOFLUZA en pacientes con disfunción renal. No es necesario modificar la dosis en los pacientes con disfunción renal (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales; Disfunción renal*).

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh) (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales, Disfunción hepática*). XOFLUZA no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática grave.

2.3 CONTRAINDICACIONES

XOFLUZA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Baloxavir Marboxil o a cualquiera de los excipientes. **Reacciones alérgicas serias han incluido anafilaxis, angioedema, urticaria y eritema multiforme.**

2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

2.4.1 **Advertencias y precauciones generales**

~~Sin advertencias ni precauciones, considerando los datos disponibles.~~

Hipersensibilidad

En la experiencia post-comercialización se han reportado casos de anafilaxis, urticaria, angioedema y eritema multiforme. Se debe instituir un tratamiento apropiado si se produce una reacción alérgica o si esta se sospecha. El uso de XOFLUZA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a XOFLUZA.

Riesgo de infecciones bacterianas:

No hay evidencia de la eficacia de XOFLUZA en ninguna enfermedad causada por agentes patógenos distintos de los virus de la influenza. Las infecciones bacterianas graves pueden comenzar con síntomas similares a los de la influenza, pueden coexistir o aparecer como una complicación de la influenza. No se ha demostrado que XOFLUZA prevenga tales complicaciones. Los prescriptores deben estar alerta a posibles infecciones bacteriana secundarias y tratarlas como sea apropiado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOFLUZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco

No procede.

2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES**2.5.1 Mujeres y hombres con posibilidad de procrear***Fecundidad*

No se han observado efectos sobre la fecundidad en estudios realizados con Baloxavir Marboxil en animales (v. 3.3.3 *Trastornos de la fecundidad*).

2.5.2 Embarazo

No se han llevado a cabo estudios comparativos adecuados con XOFLUZA en mujeres embarazadas. Se desconoce el riesgo de XOFLUZA para las embarazadas. Se evitará utilizar XOFLUZA durante el embarazo a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto.

El Baloxavir Marboxil no produjo malformaciones en la rata ni el conejo. La administración de dosis altas de Baloxavir Marboxil a conejas preñadas provocó toxicidad materna, que dio lugar a abortos espontáneos y a un aumento de la incidencia de alteraciones esqueléticas sin importancia en los conejos, pero no a malformaciones. No se observaron estos efectos en las ratas (v. 3.3.4 *Toxicidad para la función reproductora*).

Parto

No se ha determinado la seguridad del uso de XOFLUZA durante el parto.

2.5.3 Lactancia

Se desconoce si el Baloxavir Marboxil y su metabolito activo, el baloxavir, se excretan en la leche humana. Al administrar dosis de 1 mg/kg, el Baloxavir Marboxil o sus metabolitos se segregan en la leche de ratas madre lactantes.

Por consiguiente, se debe decidir si se suspende la lactancia materna y si se inicia el tratamiento con XOFLUZA, teniendo en cuenta el posible beneficio de XOFLUZA para la madre lactante y el riesgo para el lactante.

2.5.4 Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos (<12 años).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOFLUZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

2.5.5 Uso en geriatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de XOFLUZA para el tratamiento de la influenza en pacientes geriátricos con una edad ≥ 65 años y un peso ≥ 40 kg. V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*, 2.6.1 *Ensayos clínicos* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.

2.5.6 Disfunción renal

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de XOFLUZA en pacientes con disfunción renal. V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.

2.5.7 Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de XOFLUZA en pacientes con disfunción hepática grave. V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.

2.6 REACCIONES ADVERSAS**2.6.1 Ensayos clínicos**

El perfil general de seguridad de XOFLUZA se basa en datos de 2109 sujetos que recibieron XOFLUZA en 17 ensayos clínicos. No se han identificado reacciones adversas al considerar los datos agrupados de 3 estudios clínicos comparativos con placebo (estudios 1518T0821, 1601T0831 y 1602T0832) en pacientes adultos y adolescentes, en los que recibieron XOFLUZA 1640 pacientes, incluidos adultos y adolescentes por lo demás sanos y pacientes con alto riesgo de presentar complicaciones asociadas a la influenza, como los pacientes ancianos y los pacientes con cardiopatía crónica o enfermedad respiratoria crónica. Por edad, 1334 pacientes (81,3 %) eran adultos de ≥ 18 años a ≤ 64 años, 209 pacientes (12,7 %) eran adultos ≥ 65 años y 97 pacientes (5,9 %) eran adolescentes (≥ 12 años a < 18 años). Se administró XOFLUZA a 1440 de estos pacientes en dosis de 40 mg y 80 mg, y 100 pacientes en dosis de 10 mg y 20 mg, respectivamente. El perfil de seguridad en pacientes con alto riesgo de presentar complicaciones de la influenza fue similar al observado en adultos y adolescentes por lo demás sanos.

La tabla N°2 muestra los efectos adversos mas comunes (independientemente de la evaluación de causalidad) informados en al menos 1% de sujetos adultos adolescentes que recibieron XOFLUZA a las dosis recomendadas en los ensayos 1, 2 y 3

Tabla N°2: incidencia de eventos adversos que ocurrieron en al menos 1% de los sujetos adolescentes y adultos que recibieron XOFLUZA en las dosis recomendadas en los ensayos 1, 2 y 3

<u>Evento adverso</u>	<u>XOFLUZA (N=1440)</u>	<u>Placebo (N=1136)</u>
<u>Diarrea</u>	<u>3%</u>	<u>4%</u>
<u>Bronquitis</u>	<u>3%</u>	<u>4%</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOFLUZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

<u>Náuseas</u>	<u>2%</u>	<u>3%</u>
<u>Sinusitis</u>	<u>2%</u>	<u>3%</u>
<u>Dolor de cabeza</u>	<u>1%</u>	<u>1%</u>

2.6.2 Experiencia poscomercialización

~~No se han identificado reacciones adversas.~~

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la comercialización de XOFLUZA. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a XOFLUZA.

Cuerpo en general: hinchazón de la cara, párpados o lengua, disfonía, angioedema reacciones anafilácticas, shock anafiláctico, reacciones anafilactoides.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: erupción cutánea, urticaria, eritema multiforme.

Trastornos gastrointestinales: vómitos, diarrea sanguinolenta, melena, colitis.

Trastornos Psiquiátricos: delirio, comportamiento anormal y alucinaciones.

2.7 SOBREDOSIS

Experiencia clínica

No se ha notificado ningún caso de sobredosis.

Tratamiento

No existe ningún antídoto específico conocido de XOFLUZA. En caso de sobredosis, se debe instaurar la atención médica sintomática habitual en función de los signos y síntomas del paciente.

Es improbable que se produzca una eliminación importante del baloxavir mediante diálisis, dado su alto grado de fijación a las proteínas séricas.

2.8 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se prevén interacciones farmacológicas de transcendencia clínica entre el Baloxavir Marboxil o su metabolito activo, el baloxavir, y sustratos, inhibidores o inductores de enzimas del sistema del citocromo P450 (del inglés, *cytochrome P450* [CYP]), inhibidores de la enzima

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOFLUZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

glucuronosiltransferasa (del inglés, *UDP-glucuronosyltransferase* [UGT]), o transportadores intestinales, renales o hepáticos.

Los productos que contienen cationes polivalentes pueden reducir las concentraciones plasmáticas de baloxavir. XOFLUZA no debe administrarse con laxantes o antiácidos que contengan cationes polivalentes ni con suplementos orales que contengan hierro, zinc, selenio, calcio o magnesio.

Efectos de otros fármacos en el Baloxavir Marboxil o en su metabolito activo, el baloxavir

El itraconazol, un inhibidor de la P-gp, aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el $ABC_{0-\infty}$ del baloxavir 1,33 veces y 1,23 veces, respectivamente. No se considera que estos aumentos tengan trascendencia clínica.

El probenecid, un inhibidor de la enzima UGT, redujo la $C_{m\acute{a}x}$ y el $ABC_{0-\infty}$ del baloxavir en un 21 % y 25 %, respectivamente. No se considera que estas disminuciones tengan trascendencia clínica.

Efectos del Baloxavir Marboxil o de su metabolito activo, el baloxavir, en otros fármacos

En estudios *in vitro* con concentraciones de interés clínico, el Baloxavir Marboxil y su metabolito activo, el baloxavir, no inhibieron ninguna de las siguientes isoenzimas del CYP o de la familia de la UGT: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 y UGT2B15. En estudios *in vitro* con concentraciones de interés clínico, ni el Baloxavir Marboxil ni el baloxavir provocaron una inducción significativa de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4. En estudios de transportadores *in vitro* con concentraciones de interés clínico, el Baloxavir Marboxil y el baloxavir inhibieron el transportador de salida (P-gp). El baloxavir, pero no el Baloxavir Marboxil, inhibió la BCRP.

Según estudios de transportadores *in vitro*, a pesar de una débil capacidad inhibidora *in vitro*, no se espera que el baloxavir sea inhibidor *in vivo* de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2K, por lo que no se prevé que se produzcan interacciones farmacocinéticas importantes entre el baloxavir y fármacos que son sustratos de estos transportadores.

Una dosis única de 40 mg de Baloxavir Marboxil no afectó a la farmacocinética del midazolam, un sustrato del CYP3A4, lo que apunta a que no cabe esperar que el Baloxavir Marboxil o el baloxavir afecten a la farmacocinética de fármacos administrados concomitantemente que sean sustratos del CYP3A.

Una dosis única de 80 mg de Baloxavir Marboxil no afectó a la farmacocinética de la digoxina, un sustrato de la P-gp, lo que apunta a que no cabe esperar que el Baloxavir Marboxil o el baloxavir afecten a la farmacocinética de fármacos administrados concomitantemente que sean sustratos de la P-gp.

Una dosis única de 80 mg de Baloxavir Marboxil redujo la $C_{m\acute{a}x}$ y el $ABC_{0-\infty}$ de la rosuvastatina, un sustrato de la BCRP, en un 18 % y 17 %, respectivamente. Estas disminuciones no se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOFLUZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

consideran de trascendencia clínica e indican que no es previsible que el Baloxavir Marboxil o el baloxavir afecten a la farmacocinética de fármacos administrados concomitantemente que sean sustratos de la BCRP.

Vacunas:

El uso concurrente de XOFLUZA con la vacuna intranasal viva atenuada contra la influenza (LAIV) no ha sido evaluado. La administración concurrente de medicamentos antivirales puede inhibir la replicación viral de LAIV y, por lo tanto, disminuir la efectividad de la vacunación de LAIV. Interacciones entre vacunas inactivadas contra la influenza y XOFLUZA no ha sido evaluado.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

3.1.1 Mecanismo de acción

El Baloxavir Marboxil es un profármaco que se convierte mediante hidrólisis en su metabolito activo, el baloxavir, la forma activa con actividad anti-influenza. El baloxavir actúa sobre la endonucleasa dependiente de la cap (del inglés, *cap-dependent endonuclease* [CEN]), una enzima específica del virus de la influenza presente en la subunidad polimerasa ácida (PA) del complejo de la ARN polimerasa vírica y, en consecuencia, inhibe la transcripción de los genomas de los virus de la influenza, con la consiguiente inhibición de la replicación del virus de la influenza. En un ensayo de inhibición enzimática, la concentración inhibidora del 50 % (CI₅₀) del baloxavir fue de 1,4-3,1 nmol/l en el caso de los virus de la influenza A y de 4,5-8,9 nmol/l en lo que respecta a los virus de la influenza B.

En estudios preclínicos se ha demostrado que el baloxavir tiene una potente actividad antivírica contra los virus de la influenza A y B tanto *in vitro* como *in vivo*. La actividad antivírica del baloxavir contra cepas de laboratorio y cepas clínicas de virus de la influenza A y B se determinó en el ensayo con células MDCK en cultivo. La mediana de los valores de la concentración eficaz del 50 % (CE₅₀) del baloxavir fue de 0,73 nmol/l ($n = 31$; intervalo: 0,20-1,85 nmol/l) en el caso de las cepas del subtipo A/H1N1, 0,83 nmol/l ($n = 33$; intervalo: 0,35-2,63 nmol/l) para las cepas del subtipo A/H3N2 y 5,97 nmol/l ($n = 30$; intervalo: 2,67-14,23 nmol/l) para las cepas del tipo B. En un ensayo de reducción de la carga vírica en células MDCK, la concentración eficaz del 90 % (CE₉₀) del baloxavir fue de 0,46-0,98 nmol/l en el caso de los virus de la influenza del subtipo A/H1N1 y A/H3N2, de 0,80-3,16 nmol/l para los virus de la influenza aviar del subtipo A/H5N1 y A/H7N9, y de 2,21-6,48 nmol/l para los virus de la influenza tipo B.

Virus con la mutación PA/I38T/M seleccionados *in vitro* o en estudios clínicos presentan una sensibilidad reducida al baloxavir. El baloxavir es activo contra cepas resistentes a los inhibidores de la neuraminidasa, como H274Y en A/H1N1, E119V y R292K en A/H3N2, R152K

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**XOFLUZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

y D198E en virus de tipo B, H274Y en A/H5N1 y R292K en A/H7N9.

No se ha establecido una relación entre la actividad antivírica en cultivo celular y la inhibición de la replicación del virus de la influenza en el ser humano.

XOFLUZA no prolongó el intervalo QTc con una exposición dos veces superior a la que cabe esperar con la posología recomendada.

3.1.2 Ensayos clínicos/Estudios de eficacia***Pacientes por lo demás sanos******Estudio 1601T0831***

El estudio 1601T0831 es un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento, multicéntrico, comparativo con placebo y con tratamiento activo, diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de una dosis oral única de XOFLUZA en comparación con el placebo o el oseltamivir en pacientes adultos y adolescentes (edad de ≥ 12 años a ≤ 64 años) con influenza y por lo demás sanos.

Se aleatorizó a un total de 1436 pacientes para que recibieran tratamiento en la temporada de influenza 2016-2017 del hemisferio norte. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir 40 mg o 80 mg de XOFLUZA en función del peso (< 80 kg o ≥ 80 kg respectivamente), oseltamivir en dosis de 75 mg 2 veces al día durante 5 días (en pacientes > 20 años) o placebo. La cepa de virus de la influenza predominante en este estudio fue el subtipo A/H3 (84,8-88,1 %), seguida por el tipo B (8,3-9,0 %) y el subtipo A/H1N1pdm (0,5-3,0 %). El criterio principal de valoración de la eficacia fue el tiempo transcurrido hasta el alivio de los síntomas (tos, dolor de garganta, cefalea, congestión nasal, estado febril o escalofríos, dolor muscular o articular y fatiga). Se observó una mejoría estadísticamente significativa y clínica relativa al criterio principal de valoración con XOFLUZA comparado con placebo (v. tabla 2).

Tabla 2 **Tiempo transcurrido hasta el alivio de los síntomas en pacientes con influenza por lo demás sanos (XOFLUZA en comparación con el placebo)**

Tiempo transcurrido hasta el alivio de los síntomas (mediana [horas])			
XOFLUZA 40/80 mg (IC 95 %) N = 455	Placebo (IC 95 %) N = 230	Diferencia entre XOFLUZA y el placebo (IC 95 % de la diferencia)	Valor de <i>p</i>
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	<0,0001

IC: Intervalo de confianza

Cuando se comparó el grupo de XOFLUZA con el grupo del oseltamivir, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el tiempo transcurrido hasta el alivio de los síntomas (53,5 h frente a 53,8 h, respectivamente) (v. tabla 3).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**XOFLUZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg****Tabla 3 4**

Tiempo transcurrido hasta el alivio de los síntomas en pacientes con influenza por lo demás sanos (≥20 años) (XOFLUZA en comparación con el oseltamivir)

Tiempo transcurrido hasta el alivio de los síntomas (mediana [horas])			
XOFLUZA 40/80 mg (IC 95 %) N = 375	Oseltamivir (IC 95 %) N = 377	Diferencia entre XOFLUZA y el oseltamivir (IC 95 % de la diferencia)	Valor de <i>p</i>
53,5 (48,0; 58,5)	53,8 (50,2; 56,4)	-0,3 (-6,6; 6,6)	0,7560

IC: Intervalo de confianza

Entre los criterios secundarios de valoración, se encontraron el tiempo a resolución de la fiebre y tiempo hasta el cese de la propagación viral (basado en cultivos)

Resolución de la fiebre

Tras administrar el fármaco en estudio, la resolución de la fiebre fue más rápida en el grupo de XOFLUZA que en el grupo del placebo. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de la fiebre fue de 24,5 horas (IC 95 %: 22,6; 26,6) en el grupo de XOFLUZA en comparación con 42,0 horas (IC 95 %: 37,4; 44,6) en el grupo del placebo. No se observaron diferencias en la duración de la fiebre entre el grupo de XOFLUZA y el grupo del oseltamivir.

Actividad antivírica

En los pacientes tratados con XOFLUZA disminuyó rápidamente la carga vírica. La mediana del tiempo transcurrido hasta el cese de la propagación del virus, que se determinó mediante la carga viral, fue de 24,0 horas (IC 95 %: 24,0; 48,0) en el grupo de XOFLUZA, en comparación con 72,0 horas (IC 95 %: 72,0; 96,0) en el grupo del oseltamivir y 96,0 horas (IC 95 %: 96,0; 96,0) en el grupo del placebo.

Estudio 1518T0821

Este estudio de fase II se diseñó para evaluar la eficacia y la seguridad de una dosis oral única de XOFLUZA en comparación con el placebo en pacientes adultos (de ≥20 años a ≤64 años) con influenza y por lo demás sanos. En Japón, se asignó aleatoriamente a un total de 400 pacientes a alguno de los tres grupos de dosis de XOFLUZA (10, 20 o 40 mg) o al grupo del placebo en la temporada de influenza 2015-2016 del hemisferio norte. La cepa predominante del virus de la influenza fue el subtipo A/H1N1 pdm (61-71 %), seguido por el subtipo B (21-24 %) y el subtipo A/H3N2 (5-13 %).

La mediana del tiempo transcurrido hasta el alivio de los síntomas fue significativamente menor ($p < 0,05$) en todos los grupos de dosis en comparación con el placebo. Con 40 mg, la mediana del tiempo transcurrido hasta el alivio de los síntomas fue de 49,5 horas (IC 95 %: CI: 44,5; 64,4) en el grupo, en comparación con 77,7 horas (IC 95 %: 67,6; 88,7) en el grupo del placebo.

Resolución de la fiebre

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOFLUZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de la fiebre disminuyó significativamente en todos los grupos de dosis en comparación con el placebo. Con 40 mg, la mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de la fiebre fue de 28,9 horas (IC 95 %: 24,5; 34,7), frente a 45,3 horas (IC 95 %: 35,6; 54,0) en el grupo del placebo. Los resultados del análisis de los criterios de valoración víricos fueron congruentes con los obtenidos en el estudio 1601T0831.

Estudio 1602T0832

El estudio 1602T0832 es un estudio aleatorizado, con enmascaramiento doble, multicéntrico, comparativo con placebo y con tratamiento activo, diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de una dosis oral única de XOFLUZA en comparación con el placebo o el oseltamivir en pacientes adultos o adolescentes (edad ≥ 12 años) con influenza que corren un riesgo elevado de padecer complicaciones de la influenza (por ejemplo, pacientes con asma o con Enfermedad pulmonar crónica, trastornos endocrinos, cardiopatías, edad ≥ 65 años, trastornos metabólicos, obesidad mórbida).

Se asignó aleatoriamente a un total de 2184 pacientes a recibir una dosis oral única de 40 mg u 80 mg de XOFLUZA según el peso corporal (los pacientes con un peso de 40 a < 80 kg recibieron 40 mg y los pacientes con un peso ≥ 80 kg recibieron 80 mg), oseltamivir en dosis de 75 mg 2 veces al día durante 5 días, o placebo. Los virus de la influenza predominantes en este estudio fueron el subtipo A/H3 (46,9-48,8 %) y la influenza tipo B (38,3-43,5 %). El criterio principal de valoración de la eficacia fue el tiempo transcurrido hasta la mejoría de los síntomas por influenza (tos, dolor de garganta, cefalea, congestión nasal, estado febril o escalofríos, dolor muscular o articular y fatiga). Se observó una mejoría estadísticamente significativa en el criterio principal de valoración con XOFLUZA en comparación con el placebo (v. tabla 4).

Tabla 4 5 Tiempo transcurrido hasta la mejoría de los síntomas por influenza (XOFLUZA en comparación con el placebo)

Tiempo transcurrido hasta la mejoría de los síntomas por influenza (mediana [horas])			
XOFLUZA 40/80 mg (IC 95 %) N = 385	Placebo (IC 95 %) N = 385	Diferencia entre XOFLUZA y el placebo (IC 95 % de la diferencia)	Valor de <i>p</i>
73,2 (67,5; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	<0,0001

Cuando se comparó el grupo de XOFLUZA con el grupo del oseltamivir, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo transcurrido hasta la mejoría de los síntomas de la influenza (73,2 h frente a 81,0 h, respectivamente) (v. tabla 5).

Tabla 5 6 Tiempo transcurrido hasta la mejoría de los síntomas por influenza (XOFLUZA en comparación con el oseltamivir)

Tiempo transcurrido hasta la mejoría de los síntomas por influenza (mediana [horas])			
XOFLUZA 40/80 mg (IC 95 %)	Oseltamivir (IC 95 %)	Diferencia entre XOFLUZA y el oseltamivir	Valor de <i>p</i>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOFLUZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

<i>N</i> = 385	<i>N</i> = 388	(IC 95 % de la diferencia)	
73,2 (67,5; 85,1)	81,0 (69,4; 91,5)	-7,7 (-22,7; 7,9)	0,8347

Subtipo viral

En los pacientes infectados por virus del tipo A/H3 (la cepa predominante), la mediana del tiempo transcurrido hasta la mejoría de los síntomas por influenza fue menor (diferencia estadísticamente significativa) en el grupo de XOFLUZA en comparación con el grupo del placebo, pero no en comparación con el grupo del oseltamivir (v. tabla 6). En el subgrupo de pacientes infectados por virus del tipo B, la mediana del tiempo transcurrido hasta la mejoría de los síntomas por influenza fue menor (diferencia estadísticamente significativa) en el grupo de XOFLUZA en comparación con el grupo del placebo y el grupo del oseltamivir.

Tabla 6.7 Tiempo transcurrido hasta la mejoría de los síntomas por subtipo de virus de la influenza

Tiempo transcurrido hasta la mejoría de los síntomas (horas)			
Mediana [IC 95 %]			
Virus	XOFLUZA	Placebo	Oseltamivir
A/H3	75,4 [62,4; 91,6] <i>N</i> = 180	100,4 [88,4; 113,4] <i>N</i> = 185	68,2 [53,9; 81,0] <i>N</i> = 190
B	74,6 [67,4; 90,2] <i>N</i> = 166	100,6 [82,8; 115,8] <i>N</i> = 167	101,6 [90,5; 114,9] <i>N</i> = 148

Resolución de la fiebre

La proporción de pacientes con fiebre disminuyó más rápidamente en el grupo de XOFLUZA que en el grupo del placebo tras administrar el fármaco del estudio. La mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución de la fiebre fue de 30,8 horas (IC 95 %: 28,2; 35,4) en el grupo de XOFLUZA y de 50,7 horas (IC 95 %: 44,6; 58,8) en el grupo del placebo. No se observaron diferencias significativas entre el grupo de XOFLUZA y el grupo del oseltamivir.

Incidencia de complicaciones relacionadas con la influenza

La incidencia global de complicaciones relacionadas con la influenza (muerte, hospitalización, sinusitis, otitis media, bronquitis y neumonía) fue del 2,8 % (11/388 pacientes) en el grupo de XOFLUZA, en comparación con el 10,4 % (40/386 pacientes) en el grupo del placebo y el 4,6 % (18/389 pacientes) en el grupo del oseltamivir. La menor incidencia global de complicaciones relacionadas con la influenza en el grupo de Baloxavir Marboxil en comparación con el grupo del placebo se debió principalmente a la menor incidencia de bronquitis (1,8 % frente al 6,0 %, respectivamente) y de sinusitis (0,3 % frente al 2,1 %, respectivamente).

La proporción de pacientes que necesitaron antibióticos sistémicos para tratar infecciones secundarias a la infección por influenza fue menor en el grupo de XOFLUZA (3,4 %) que en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOFLUZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

el grupo del placebo (7,5 %), y la diferencia entre estos 2 grupos fue estadísticamente significativa ($p = 0,0112$). La proporción de pacientes que necesitaron tratamiento con antibióticos sistémicos en el grupo de XOFLUZA fue comparable a la observada en el grupo del oseltamivir (3,9 %).

Actividad antiviral

En los pacientes con un alto riesgo de complicaciones de la influenza, tratados con XOFLUZA, se observó una reducción rápida de la carga viral, y el tiempo transcurrido hasta el cese de la excreción del virus disminuyó significativamente. La mediana del tiempo transcurrido hasta el cese de la excreción del virus, que se determinó mediante la carga vírica, fue de 48 horas en el grupo de XOFLUZA, en comparación con 96 horas en el grupo del placebo y 96 horas en el grupo del oseltamivir.

Vigilancia de la resistencia durante el desarrollo clínico

Cultivo celular: Se han detectado virus de influenza A aislados con susceptibilidad reducida a baloxavir, detectado por el pase en serie del virus en cultivo celular en presencia de aumento de concentraciones de baloxavir. Se ha observado una sensibilidad reducida al baloxavir en el virus de la influenza A con las sustituciones aminoacídicas I38T (H1N1 y H3N2) y E199G (H3N2) en la polimerasa ácida (PA) del complejo de la ARN polimerasa vírica. No se han detectado cepas del virus de la influenza B con sensibilidad reducida al baloxavir en cultivos celulares.

Estudios clínicos: En estudios clínicos se observaron cepas aisladas del virus de la influenza A con las sustituciones aminoacídicas PA/I38T/F/M surgidas durante el tratamiento que se asociaron a una sensibilidad al baloxavir >10 veces menor. Se desconoce la repercusión clínica de esta sensibilidad reducida.

Aislamientos sin tratamiento previo, con sustituciones de aminoácidos asociadas con reducción de susceptibilidad al baloxavir, se encontraron en los estudios clínicos o en el Centro Nacional para Información sobre biotecnología / Base de datos de recursos de virus de influenza. Los médicos prescriptores deben tener en cuenta la información de los CDC disponible sobre los patrones de sensibilidad del virus de la influenza al fármaco y los efectos del tratamiento cuando decidan si van a usar XOFLUZA.

En el estudio de fase III en pacientes por lo demás sanos (1601T0831), se detectaron las sustituciones PA/I38T/M en 36 de 370 pacientes del grupo de tratamiento con XOFLUZA. En el estudio de fase III en pacientes con alto riesgo de presentar complicaciones de la influenza (1602T0832), se detectaron las sustituciones PA/I38T/M/N en 15 de 290 pacientes en el grupo de tratamiento con XOFLUZA.

Resistencia cruzada

No se ha identificado ninguna sustitución aminoacídica que pueda conferir resistencia cruzada entre el baloxavir y los inhibidores de la neuraminidasa (por ejemplo: peramivir, oseltamivir y zanamivir). Sin embargo, un virus puede ser portador de sustituciones aminoacídicas en la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOFLUZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

proteína PA asociadas a una sensibilidad reducida al baloxavir y en la neuraminidasa asociadas a una sensibilidad reducida a los inhibidores de la neuraminidasa y, por tanto, puede presentar una sensibilidad reducida a ambas clases de inhibidores. No se ha determinado la importancia clínica de las evaluaciones fenotípicas de la resistencia cruzada.

3.1.3 Inmunogenia

Respuesta inmunitaria

No se han llevado a cabo estudios de interacciones entre las vacunas anti influenza y el Baloxavir Marboxil. En estudios de la influenza contraída naturalmente y experimental, el tratamiento con XOFLUZA no perjudica la respuesta normal humoral mediada por anticuerpos frente a la infección.

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Después de la administración oral, el Baloxavir Marboxil es transformado principalmente en su metabolito activo, el baloxavir, por la arilacetamida-desacetilasa en la luz gastrointestinal, el epitelio intestinal y el hígado. La concentración plasmática de Baloxavir Marboxil era muy baja o estaba por debajo del límite de cuantificación (<0,100 ng/ml).

En la tabla 7 se presenta un resumen de los parámetros farmacocinéticos del baloxavir en adultos sanos japoneses después de la administración de una dosis oral única de 40 mg de Baloxavir Marboxil en ayunas y con alimentos. En la tabla 8 se presenta un resumen de los parámetros farmacocinéticos del baloxavir en adultos sanos de raza blanca después de la administración de una dosis oral única de 80 mg de Baloxavir Marboxil en ayunas.

Tabla 7 8 Parámetros farmacocinéticos del baloxavir en plasma en sujetos japoneses sanos después de la administración de una dosis oral única de 40 mg de Baloxavir Marboxil en ayunas y con alimentos

Parámetros	Media geométrica (CV %)	
	En ayunas	Con alimentos
N	14	14
C _{máx} (ng/ml)	130 (24,1)	67,6 (40,0)
t _{máx} ^a (h)	4,00 (3,00; 5,00)	4,00 (0,50; 5,00)
ABC _{0-últ} (ng·h/ml)	6932 (19,2)	4406 (38,8)
ABC _{0-∞} (ng·h/ml)	7086 (19,6)	4540 (39,1)
t _{1/2, z} (h)	93,9 (21,6)	97,5 (22,8)
CL/F (l/h)	4,78 (19,6)	7,45 (39,1)
V _z /F (l)	647 (19,1)	1050 (35,6)

^a Mediana (mín, máx)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**XOFLUZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg****Tabla 9 Parámetros farmacocinéticos del baloxavir en plasma en sujetos blancos sanos después de la administración de una dosis oral única de 80 mg de Baloxavir Marboxil en ayunas (estudio 1612T081C)**

Parámetros	Media geométrica (CV %)
N	12
C _{máx} (ng/ml)	145 (25,4)
ABC _{0-últ} (ng·h/ml)	6305 (21,2)
ABC _{0-∞} (ng·h/ml)	6551 (22,5)
t _{1/2, z} (h)	79,1 (22,4)
CL/F (l/h)	10,3 (22,5)

3.2.1 Absorción

Después de administrar una dosis oral única de 80 mg de Baloxavir Marboxil, el tiempo en que se alcanzó la concentración plasmática máxima (t_{máx}) de baloxavir fue de aproximadamente 4 horas en ayunas. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta del Baloxavir Marboxil.

Efecto de los alimentos

En un estudio del efecto de los alimentos, en el que se administró Baloxavir Marboxil a sujetos sanos en ayunas o con alimentos (aproximadamente 400-500 kcal, con 150 kcal procedentes de las grasas), se observó que la C_{máx} y el ABC del baloxavir disminuían en un 48 % y un 36 %, respectivamente, al administrar el Baloxavir Marboxil con alimentos. El t_{máx} no varió en presencia de alimentos. En estudios clínicos con pacientes con influenza a los que se administró XOFLUZA con o sin alimentos, no se observaron diferencias de trascendencia clínica en la eficacia.

3.2.2 Distribución

En un estudio *in vitro*, la unión del baloxavir a las proteínas séricas humanas, principalmente la albúmina, fue del 92,9-93,9 %. El volumen aparente de distribución del baloxavir después de administrar una dosis oral única de 80 mg de Baloxavir Marboxil es de aproximadamente 1180 litros en los pacientes de raza blanca y de 647 litros en los sujetos japoneses.

3.2.3 Metabolismo

En estudios *in vitro* se ha evidenciado que principalmente la arilacetamida-desacetilasa de la luz gastrointestinal, el epitelio intestinal y el hígado contribuye a la conversión del Baloxavir Marboxil en baloxavir, y que el baloxavir es metabolizado principalmente por la UGT1A3, con escasa contribución del CYP3A4.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XOFLUZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

En el estudio de balance de masas en el ser humano, después de administrar una dosis oral única de 40 mg de [¹⁴C]Baloxavir Marboxil, el baloxavir representaba el 82,2 % del ABC en plasma de la radioactividad total. También se detectaron en el plasma el glucurónido de baloxavir (16,4 % del ABC en plasma de la radioactividad total) y sulfóxido de (12aR,5R,11S)-baloxavir (1,5 % del ABC en plasma de la radioactividad total), lo que confirma que el metabolismo *in vivo* del Baloxavir Marboxil se produce mediante hidrólisis del grupo éster, lo que lugar al baloxavir, con metabolismo posterior de este para dar lugar a sulfóxidos y un glucurónido.

Excreción

El Baloxavir Marboxil y el baloxavir se excretan principalmente por vía fecal en el ser humano. Tras administrar una dosis oral única de 40 mg de [¹⁴C]Baloxavir Marboxil, la cantidad excretada de la radioactividad total fue del 80,1 % de la dosis administrada en las heces y del 14,7 % en la orina. La cantidad de baloxavir excretado en la orina fue del 3,3 % de la dosis administrada.

3.2.4 Excreción

La semivida aparente de eliminación terminal ($t_{1/2, z}$) del baloxavir después de administrar una dosis oral única de Baloxavir Marboxil es de 79,1 horas en los pacientes de raza blanca y de 93,9 horas en los sujetos japoneses (v. tablas 7 y 8).

Linealidad y ausencia de linealidad

Tras la administración de una sola dosis oral de Baloxavir Marboxil en ayunas, el baloxavir muestra una farmacocinética lineal con las dosis de 6-80 mg.

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

Peso corporal

Tomando como base el análisis farmacocinético poblacional, se ha determinado que el peso corporal es la covariable significativa. La dosis propuesta para los adultos es de 40 mg en los pacientes que pesan de 40 kg a <80 kg, y de 80 mg en los pacientes con un peso ≥80 kg.

Sexo

En un análisis farmacocinético poblacional, no se identificó un efecto de trascendencia clínica del sexo en la farmacocinética del baloxavir. No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

Raza

Según un análisis farmacocinético poblacional, la raza, junto con el peso corporal, es una covariable del CL/F del baloxavir; sin embargo, no es necesario ajustar la dosis de Baloxavir Marboxil en función de la raza.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOFLUZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Edad

En un análisis farmacocinético poblacional en el que se utilizaron valores de concentraciones plasmáticas de baloxavir procedentes de estudios clínicos del Baloxavir Marboxil en sujetos de 12-64 años, no se identificó ningún efecto de trascendencia clínica de la edad en la farmacocinética del baloxavir.

Población pediátrica

No se ha determinado la farmacocinética de XOFLUZA en pacientes pediátricos (<12 años).

Población geriátrica

Los datos farmacocinéticos obtenidos en pacientes ≥ 65 años muestran que la exposición al baloxavir fue similar a la observada en pacientes de ≥ 12 a 64 años.

Disfunción renal

No se han evaluado los efectos de la disfunción renal en la farmacocinética del Baloxavir Marboxil o del baloxavir. No se espera que la disfunción renal altere la excreción del Baloxavir Marboxil o del baloxavir. La excreción renal es una vía secundaria de excreción del Baloxavir Marboxil o del baloxavir. En un análisis farmacocinético poblacional, no se identificó ningún efecto de trascendencia clínica de la función renal en la farmacocinética del baloxavir. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal.

Es improbable que se produzca una eliminación importante del baloxavir mediante diálisis.

Disfunción hepática

Los cocientes de medias geométricas (IC 90 %) de la $C_{\text{máx}}$ y el ABC del baloxavir en pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) en comparación con controles sanos fueron de 0,80 (0,50; 1,28) y 1,12 (0,78; 1,61), respectivamente. No se han observado diferencias de trascendencia clínica en la farmacocinética del baloxavir en pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) en comparación con controles sanos con función hepática normal, por lo que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada.

No se ha evaluado la farmacocinética en pacientes con disfunción hepática grave.

3.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Los datos preclínicos no han evidenciado ningún riesgo especial para el ser humano tomando como base estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad aguda y toxicidad tras dosis repetidas.

3.3.1 Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con el Baloxavir Marboxil.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOFLUZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

3.3.2 Genotoxicidad

Con el profármaco Baloxavir Marboxil y su forma activa baloxavir se obtuvieron resultados negativos en pruebas de mutación inversa en bacterias y pruebas de los micronúcleos en células de mamíferos en cultivo; los resultados con el Baloxavir Marboxil fueron negativos en una prueba de los micronúcleos en roedores *in vivo*.

3.3.3 Trastornos de la fecundidad

El Baloxavir Marboxil no tuvo efectos sobre la fecundidad cuando se administró por vía oral a ratas de ambos sexos en dosis de hasta 1000 mg/kg al día, lo que equivale a 5 veces la exposición en el ser humano tomando como base el ABC_{0-24 h}.

3.3.4 Toxicidad para la función reproductora

El Baloxavir Marboxil no produjo malformaciones en la rata o el conejo. En el estudio del desarrollo embriofetal del Baloxavir Marboxil por vía oral en ratas a las que se administraron dosis diarias del día 6 al día 17 de gestación, no se evidenciaron signos de toxicidad materna o fetal hasta con la mayor dosis estudiada, de 1000 mg/kg al día, que equivale a 5 veces la exposición en el ser humano tomando como base el ABC_{0-24 h}.

En conejos, una dosis de 1000 mg/kg al día (equivalente a 12 veces la exposición en el ser humano tomando como base el ABC_{0-24 h} tras administrar la dosis máxima recomendada en el ser humano) provocó toxicidad materna, que dio lugar a 2 abortos espontáneos de 19 gestaciones y a un aumento de la incidencia de fetos con una variación esquelética (costilla cervical), pero no a malformaciones. Esta variación esquelética sin importancia se reabsorbió durante el proceso de crecimiento de la vértebra cervical adyacente. Una dosis de 100 mg/kg día (equivalente a 7 veces la exposición en el ser humano tomando como base el ABC_{0-24 h}) en conejos no provocó reacciones adversas.

En el estudio del desarrollo prenatal y posnatal en ratas, no se evidenciaron eventos adversos relacionados con el fármaco en las madres ni en las crías hasta con la mayor dosis estudiada, de 1000 mg/kg al día, que equivale a 5 veces la exposición en el ser humano tomando como base el ABC_{0-24 h}.

3.3.5 Otros

No procede.

4. DATOS FARMACÉUTICOS**4.1 CONSERVACIÓN***Conservación*

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «VEN» en el envase.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XOFLUZA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

La emisión de medicamentos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirarlos por los desagües o a la basura doméstica.

El medicamento que no se haya utilizado y el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con las normas locales.