

## FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

## XOFLUZA GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ 20 mL

**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, otros antivirales**1.2 FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos

Los comprimidos de 20 mg de XOFLUZA son comprimidos recubiertos de forma oblonga, de color blanco a amarillo claro, troquelados con la marca «772» en una cara y la marca «20» en la otra.

Los comprimidos de 40 mg de XOFLUZA son comprimidos recubiertos de forma oblonga, de color blanco a amarillo claro, troquelados con la marca «BXM40» en una cara.

~~Granulado~~ Gránulos para suspensión oral

Los gránulos para suspensión oral de **40 mg/20 mL** de XOFLUZA son de color blanco a amarillo claro.

**1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Oral o enteral

**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:* lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica, povidona, celulosa microcristalina, estearil fumarato de sodio, hipromelosa, talco, dióxido de titanio.

Los gránulos para suspensión oral se presenta en un frasco de vidrio. Tras la reconstitución con 20 ml de agua, la suspensión de baloxavir marboxil tiene una concentración final de 2 mg/ml

Excipientes c.s.: Manitol, maltitol, cloruro de sodio, hipromelosa, povidona, dióxido de silicio coloidal, sucralosa, talco, saborizante de frutilla.

**2. DATOS CLÍNICOS****2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**Tratamiento de la influenza

XOFLUZA está indicado para el tratamiento de la influenza aguda no complicada en pacientes de 12 años de edad o mayores que hayan estado sintomáticos durante no más de 48 horas.

XOFLUZA está indicado para el tratamiento de la influenza aguda no complicada en pacientes de 12 años de edad o mayores que hayan estado sintomáticos durante no más de 48 horas y que corran un gran riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la influenza.

Profilaxis de la influenza

XOFLUZA está indicado para la profilaxis de la influenza después de la exposición en individuos de 12 años de edad o mayores

**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**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**  
**XOFLUZA GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ 20 mL**

XOFLUZA se administra en:

- comprimidos o
- **gránulos** para suspensión oral (**40 mg/20 mL**). Esta formulación está destinada a mayores de 12 años, personas con dificultad o imposibilidad de tragar comprimidos o que requieran la administración enteral. XOFLUZA puede tomarse con o sin alimentos (v. 3.2 *Propiedades farmacocinéticas*).

Tratamiento de la influenza

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

Profilaxis de la influenza

Se debe tomar una dosis única de XOFLUZA después del contacto directo con una persona sintomática.

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.

### Posología

*Tratamiento de la influenza o profilaxis de la influenza después de la exposición en 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 para adultos y adolescentes (≥12 años)**

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

### Método de administración

**Gránulos** para suspensión oral

Para obtener información detallada sobre la preparación y la administración de la suspensión oral, consúltese el apartado 3.2 *Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación*.

### 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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL****XOFLUZA GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ 20 mL**

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 (v. 2.6.2 *Experiencia poscomercialización*) Reacciones alérgicas serias han incluido anafilaxis, angioedema, urticaria y eritema multiforme.

**2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES****2.4.1 Advertencias y precauciones generales**

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.

**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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**  
**XOFLUZA GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ 20 mL**

**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).

**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  $\geq 65$  años y un peso  $\geq 40$  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 2483 sujetos que recibieron XOFLUZA en 18 ensayos clínicos.

**Tratamiento de la influenza**

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  $\geq 18$  años a  $\leq 64$  años, 209 pacientes (12,7 %) eran adultos  $\geq 65$  años y 97 pacientes (5,9 %) eran adolescentes ( $\geq 12$  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 más 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.**

Evento adverso	XOFLUZA (N=1440)	Placebo (N=1136)
Diarrea	3%	4%
Bronquitis	3%	4%
Náuseas	2%	3%
Sinusitis	2%	3%
Dolor de cabeza	1%	1%

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**  
**XOFLUZA GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ 20 mL**

Profilaxis de la influenza

No se han identificado reacciones adversas a partir de un estudio clínico comparativo con placebo (estudio 1719T0834), en el que un total de 374 sujetos recibieron XOFLUZA. El perfil de seguridad de XOFLUZA administrado para la profilaxis de la gripe después de la exposición es comparable al perfil de seguridad determinado para el tratamiento de la gripe.

### **2.6.2 Experiencia poscomercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización con el baloxavir marboxil (tabla 3), basándose en notificaciones espontáneas de casos y en casos procedentes de programas de estudios observacionales. Las reacciones adversas se enumeran por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado, y la estimación de la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabla 3 Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización**

<b>Reacciones adversas</b>	<b>Categoría de frecuencia</b>
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Anafilaxia	Desconocida <sup>1</sup>
Reacciones anafilácticas	Desconocida <sup>1</sup>
Hipersensibilidad	Desconocida <sup>1</sup>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Urticaria	Poco frecuente <sup>2</sup>
Angioedema	Desconocida <sup>1</sup>

1 No se ha observado en ensayos clínicos. Como estos eventos los comunica voluntariamente una población de tamaño incierto, no es posible hacer una estimación fiable de su frecuencia.

2 Calculada a partir de la frecuencia de eventos en estudios clínicos finalizados.

### ***Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización***

En la experiencia poscomercialización se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluidos casos de anafilaxia o reacciones anafilácticas y formas menos graves de reacciones de hipersensibilidad, como la urticaria y el angioedema.

Otras reacciones:

Cuerpo en general: hinchazón de la cara, párpados o lengua, disfonía.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: eritema multiforme.

Trastornos gastrointestinales: vómitos, diarrea

**Trastornos psiquiátricos: delirio, comportamiento anormal, alucinaciones**

## **2.7 SOBREDOSIS**

### **Experiencia clínica**

Se han referido casos de sobredosis de Xofluza en ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización. En la mayoría de los casos de sobredosis notificados, no se notificaron eventos adversos. Aunque se ha notificado un pequeño número de casos de sobredosis asociados a eventos adversos, los datos son insuficientes para determinar qué síntomas pueden preverse como resultado de una 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**  
**XOFLUZA GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ 20 mL**

**2.8 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

No se prevén interacciones farmacológicas de trascendencia 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 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 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.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

## XOFLUZA GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ 20 mL

## 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 % (CI<sub>50</sub>) 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 % (CE<sub>50</sub>) 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 % (CE<sub>90</sub>) 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/F/N 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 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**Tratamiento de la influenza****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  $\geq 12$  años a  $\leq 64$  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  $\geq 80$  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 4).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

## XOFLUZA GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ 20 mL

**Tabla 4** 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 5).

**Tabla 5** Tiempo transcurrido hasta el alivio de los síntomas en pacientes con influenza por lo demás sanos ( $\geq 20$  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) y la evaluación del tiempo transcurrido hasta el cese de la excreción del virus (por carga vírica en cultivo)

#### 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  $\geq 20$  años a  $\leq 64$  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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**  
**XOFLUZA GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ 20 mL**

**Resolución de la fiebre**

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.

**Pacientes de alto riesgo****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  $\geq 12$  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  $\geq 65$  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 (de 40 a  $< 80$  kg, u  $\geq 80$  kg, respectivamente), 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 6).

**Tabla 6 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 7).

**Tabla 7 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 %) N = 385	Oseltamivir (IC 95 %) N = 388	Diferencia entre XOFLUZA y el oseltamivir (IC 95 % de la diferencia)	Valor de <i>p</i>
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 8). En el subgrupo de pacientes infectados por virus

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL****XOFLUZA GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ 20 mL**

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 8 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] N = 180	100,4 [88,4; 113,4] N = 185	68,2 [53,9; 81,0] N = 190
B	74,6 [67,4; 90,2) N = 166	100,6 [82,8; 115,8] N = 167	101,6 [90,5; 114,9] N = 148

**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 claras 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 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.

**Profilaxis de la influenza****Estudio 1719T0834**

El estudio 1719T0834 fue un estudio de fase III, aleatorizado, con enmascaramiento doble, multicéntrico, comparativo con placebo, diseñado para evaluar la eficacia de una dosis oral única de XOFLUZA en comparación con el placebo en la prevención de la influenza en sujetos que viven en el mismo domicilio que pacientes infectados por el virus de la influenza. Se exigió que en los pacientes iniciales infectados por el virus de la influenza los síntomas hubieran comenzado como máximo 48 horas antes, y que los sujetos hubieran vivido con los pacientes iniciales infectados por el virus de la influenza durante más de 48 horas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL****XOFLUZA GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ 20 mL**

Un total de 749 sujetos fueron aleatorizados y recibieron una dosis oral única de XOFLUZA en función del peso corporal y de la edad, o el placebo, el día 1. Los sujetos de 12 años de edad o mayores recibieron 40 mg u 80 mg de XOFLUZA en función del peso (de 40 a <80 kg, u ≥80 kg, respectivamente). Los sujetos menores de 12 años recibieron dosis en función del peso corporal. Las cepas del virus de la influenza predominantes en los pacientes iniciales de este estudio fueron el subtipo A/H3NX (del 48,4 al 48,8 %) y el subtipo A/H1N1pdm (del 47,1 al 48,0 %), seguidos por el subtipo B (del 0,5 al 0,8 %), según los grupos de contactos domésticos de baloxavir marboxil y placebo, respectivamente. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la proporción de miembros del hogar que contrajeron la infección por el virus de la influenza y cuyo cuadro clínico debutó con fiebre y al menos un síntoma respiratorio en el período entre el día 1 y el día 10. La presencia del virus de la influenza se evaluó mediante retrotranscripción asociada a reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), la fiebre se definió como una temperatura corporal (axilar) ≥37,5 °C, y los síntomas respiratorios se definieron como la presencia de un síntoma de «tos» o de «rinorrea o congestión nasal» con una intensidad de «2, moderada» o «3, intensa» según la evaluación registrada en el diario del sujeto.

Se produjo una reducción estadísticamente significativa de la proporción de sujetos con influenza clínica confirmada mediante pruebas de laboratorio, desde el 13,6 % en el grupo del placebo hasta el 1,9 % en el grupo de baloxavir marboxil (v. tabla 9).

**Tabla 9 Proporción de sujetos con infección por el virus de la influenza, fiebre y al menos un síntoma respiratorio (XOFLUZA en comparación con el placebo)**

Proporción de sujetos con infección por el virus de la influenza, fiebre y al menos un síntoma respiratorio (%)			
XOFLUZA (IC 95 %) N = 374	Placebo (IC 95 %) N = 375	Razón de riesgos ajustada (IC 95 %)	Valor p
1,9 (0,8, 3,8)	13,6 (10,3, 17,5)	0,14 (0,06, 0,30)	<0,0001

El análisis del criterio secundario de valoración de la proporción de sujetos con infección por el virus de la gripe (resultados positivos en la RT-PCR independientemente de los síntomas clínicos) en el período desde el día 1 hasta el día 10 mostró resultados que concordaron con el criterio principal de valoración. La proporción de sujetos con infección por el virus de la gripe disminuyó desde el 30,4 % (IC 95 %: 25,8, 35,3) en el grupo del placebo hasta el 13,1 % (IC 95 %: 9,9, 16,9) en el grupo del baloxavir marboxil.

*Profilaxis de la gripe en sujetos de 12 años de edad o mayores*

El análisis por subgrupos del criterio principal de valoración en función de la edad reveló que la proporción de sujetos sintomáticos infectados por el virus de la gripe (con resultados positivos en la RT-PCR) desde el día 1 hasta el día 10 fue menor en el grupo del baloxavir marboxil que en el grupo del placebo en lo que respecta a los sujetos de 12 años de edad o mayores (1,3 % frente al 13,2 %,  $p < 0,0001$ )

*Vigilancia de la resistencia durante el desarrollo clínico*

En estudios clínicos se observaron cepas del virus de la influenza A con sustituciones aminoacídicas en la proteína PA en la posición I38T/F/M/N surgidas durante el tratamiento que se asociaron a una sensibilidad al baloxavir >10 veces menor, así como cepas del virus de la influenza B con sustituciones aminoacídicas en la proteína PA en la posición I38T que se asociaron a una sensibilidad al baloxavir >5 veces menor. No está clara la repercusión clínica de esta sensibilidad reducida.

En los estudios clínicos, no se encontraron cepas con sustituciones asociadas a una sensibilidad reducida al baloxavir antes del tratamiento. Los médicos prescriptores deben tener en cuenta la información de vigilancia disponible (por ejemplo, de la OMS o los CDC) sobre los patrones de sensibilidad del virus de la influenza al fármaco y los efectos del tratamiento cuando decidan si van a usar XOFLUZA.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL****XOFLUZA GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ 20 mL**

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 con infección por el virus de la influenza (9,7 %) 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 con infección por el virus de la influenza (5,2 %) 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 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 10 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 11 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 10 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 <sub>máx</sub> (ng/ml)	130 (24,1)	67,6 (40,0)
t <sub>máx</sub> <sup>a</sup> (h)	4,00 (3,00; 5,00)	4,00 (0,50; 5,00)
ABC <sub>0-últ</sub> (ng·h/ml)	6932 (19,2)	4406 (38,8)
ABC <sub>0-∞</sub> (ng·h/ml)	7086 (19,6)	4540 (39,1)
t <sub>1/2, z</sub> (h)	93,9 (21,6)	97,5 (22,8)
CL/F (l/h)	4,78 (19,6)	7,45 (39,1)
V <sub>z</sub> /F (l)	647 (19,1)	1050 (35,6)

<sup>a</sup> Mediana (mín, máx)

## FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

## XOFLUZA GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ 20 mL

**Tabla 11** 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 <sub>máx</sub> (ng/ml)	145 (25,4)
ABC <sub>0-últ</sub> (ng·h/ml)	6305 (21,2)
ABC <sub>0-∞</sub> (ng·h/ml)	6551 (22,5)
t <sub>1/2, z</sub> (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<sub>máx</sub>) 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<sub>máx</sub> y el ABC del baloxavir disminuían en un 48 % y un 36 %, respectivamente, al administrar el Baloxavir Marboxil con alimentos. El t<sub>máx</sub> 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.

En el estudio de balance de masas en el ser humano, después de administrar una dosis oral única de 40 mg de [<sup>14</sup>C]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 [<sup>14</sup>C]Baloxavir Marboxil, la proporción de la radioactividad total que se excretó en las heces fue del 80,1 % de la dosis administrada en las heces y del 14,7 % se excretó en la orina. La cantidad de baloxavir excretado en la orina fue del 3,3 % de la dosis administrada.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**  
**XOFLUZA GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ 20 mL**

**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 10 y 11).

**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  $\geq 80$  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.

*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  $\geq 65$  años muestran que la exposición al baloxavir fue similar a la observada en pacientes de  $\geq 12$  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  $C_{m\acute{a}x}$  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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL**  
**XOFLUZA GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ 20 mL**

**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.

**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<sub>0-24 h</sub>.

**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<sub>0-24 h</sub>.

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<sub>0-24 h</sub> 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<sub>0-24 h</sub>) 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<sub>0-24 h</sub>.

**3.3.5 Otros**

No procede.

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

*Conservación*

Comprimidos

**Gránulos** para suspensión oral

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

*Suspensión oral, tras la reconstitución a partir **de los gránulos***

XOFLUZA debe tomarse inmediatamente después de reconstituir la suspensión oral. El tiempo de conservación no exceder de 2 horas a temperatura ambiente (no superior a 25 °C). V. 4.2

*Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación.* Elimínese la suspensión si no se usa en un plazo máximo de 2 horas desde la reconstitución.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

## XOFLUZA GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ 20 mL

## 4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

**Gránulos** para suspensión oral

Evite que XOFLUZA entre en contacto con la piel. Si XOFLUZA entra en contacto con la piel, se debe enjuagar la zona con agua.

*Preparación de la suspensión oral de XOFLUZA (40 mg/20 mL) a partir **de los gránulos***

Se recomienda que sea un farmacéutico quien reconstituya la suspensión oral de XOFLUZA a partir **de los gránulos** ~~del granulado~~. Si fuera necesario, también pueden reconstituir la suspensión oral la persona que vaya a tomarla o su cuidador.

Si el profesional sanitario no reconstituye la suspensión oral, debe asesorar a la persona que vaya a tomarla o a su cuidador acerca de cómo hacerlo.

1. Reconstituya la suspensión añadiendo 20 ml de agua **a los gránulos** de XOFLUZA.
2. Remueva suavemente la suspensión con movimientos circulares para lograr que la suspensión **de los gránulos** sea uniforme.
3. Para la administración oral, extraiga la suspensión con una jeringa para uso oral mediante el adaptador a presión para el frasco. Para la administración enteral, extraiga la suspensión con una jeringa para uso enteral mediante un adaptador a presión para el frasco que sea adecuado.
4. La suspensión reconstituida debe tomarse de inmediato. Se eliminará la suspensión si no se usa en un plazo máximo de 2 horas desde la reconstitución (v. 4.1 Conservación).

Se deben proporcionar las instrucciones de uso al sujeto o a su cuidador. El profesional sanitario debe advertir a los sujetos o a sus cuidadores que lean la importante información sobre la manipulación que se describe en las instrucciones de uso.

El profesional sanitario debe indicar el volumen de suspensión oral (2 mg/ml) que se debe extraer, en función del peso corporal.

*Incompatibilidades*

No se han observado incompatibilidades entre XOFLUZA y las jeringas para uso oral y el adaptador a presión para el frasco.

*Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados*

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.

## 4.3 PRESENTACIONES

Comprimidos Recubiertos 20 mg

2 X

Comprimidos Recubiertos 40 mg

2 X

**Gránulos** para suspensión oral

4 X

Información de Enero 2020 (CDS 9.0)

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL  
XOFLUZA GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ 20 mL

**Xofluza**

(baloxavir marboxil)

**Suspensión Oral*****Instrucciones de uso*****Antes de comenzar**

---



Lea **todas las Instrucciones de uso** antes de mezclar (constituir) y/o administrar Xofluza.

Pídale a su médico y/o farmacéutico que le muestre cómo utilizar Xofluza.

Mantenga el frasco bien cerrado para proteger los gránulos de la humedad.

Utilice solamente el vaso medidor, el adaptador del frasco y las jeringas orales incluidas en la caja.

Administre la dosis prescrita al paciente inmediatamente después de la constitución.

Si la suspensión se expuso a temperaturas superiores a los 30 °C, ésta debe ser desechada (consulte la sección *Eliminación de desechos* al final de estas Instrucciones de uso).

**Información importante**

---



La suspensión oral de Xofluza se administra como una **dosis única**. Cualquier porción no utilizada de la dosis debe ser desechada después de la administración (consulte la sección *Eliminación de desechos* al final de estas Instrucciones de uso).

× **No** reutilice la suspensión oral de Xofluza en otra persona.



Almacene Xofluza (gránulos) en su envase original a temperatura ambiente, sin que ésta supere los 25 °C (77 °F).

**Una vez constituida, administrar la suspensión inmediatamente.** Si esto no es posible, la suspensión puede ser almacenada por hasta 2 horas a una temperatura que no exceda los 30°C.



Siempre mantenga Xofluza **fuera del alcance de niños**.



Mantenga Xofluza (gránulos) **lejos de la luz solar directa**.

Si su piel entra en contacto con la suspensión de Xofluza, lave el área con agua.

Si derrama la suspensión de Xofluza en una superficie, limpie el área con agua y papel absorbente. Lávese bien las manos después.

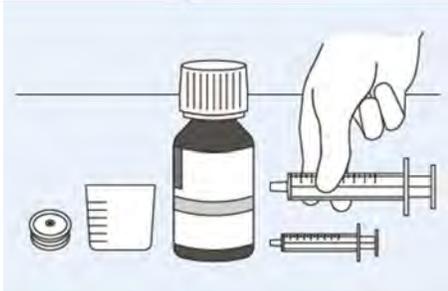
La suspensión oral de Xofluza puede ser administrada en su totalidad a través de una sonda gástrica o nasogástrica instalada.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL

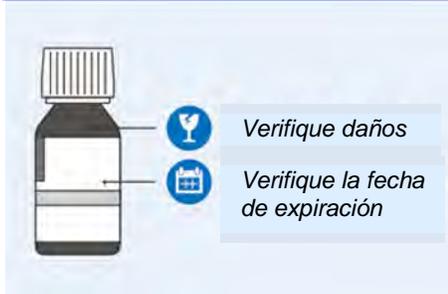
## XOFLUZA GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ 20 mL

**Lo que necesita para administrar una dosis de suspensión oral de Xofluza****Incluido en la caja:**

- 1 frasco de Xofluza (gránulos)
- 1 adaptador de frasco a presión
- 1 vaso medidor
- 1 jeringa oral de 10 ml (con émbolo transparente)
- 1 jeringa oral de 3 ml (con émbolo naranja)

**Abra la caja**

1. Extraiga el contenido de la caja.
  2. Coloque todos los productos de la caja en una superficie de trabajo plana y limpia.
- ✗ **No** utilice este medicamento si las perforaciones de la caja ya están rotas (a menos que su farmacéutico haya constituido Xofluza para usted).  
En este caso, deseche el medicamento como se describe en la sección *Eliminación de desechos* y contacte a su médico o farmacéutico.

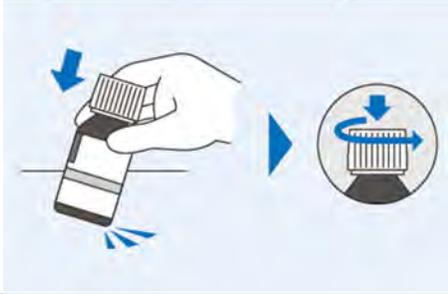
**Verificación**

3. Verifique que el frasco no presente ningún daño (grietas).
  4. Verifique la fecha de expiración en la botella.
  5. Verifique que ninguno de los otros productos presente daños (vaso medidor, jeringas orales y adaptador de frasco a presión).
- ✗ **No** utilice el medicamento si el frasco tiene grietas o está roto.  
✗ **No** utilice el medicamento si la fecha de expiración ha caducado.  
Deseche el medicamento como se describe en la sección *Eliminación de desechos* y contacte a su médico o farmacéutico.

**Si su farmacéutico ya ha constituido Xofluza para usted y se lo proporciona como una suspensión, después del paso 5 (Verificación) avance hasta el paso 16 (Seleccione la jeringa oral).**

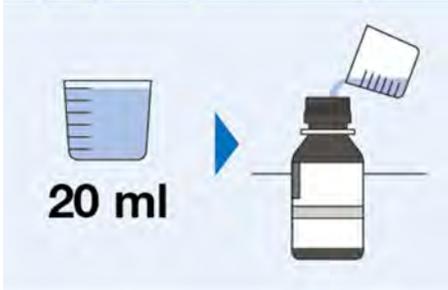
FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL  
XOFLUZA GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ 20 mL

### Agite los gránulos y abra la botella



6. Golpee suavemente el fondo del frasco para agitar los gránulos de Xofluza.
7. Presione hacia abajo y gire para retirar la tapa.
8. Conserve la tapa para mezclar la suspensión.

### Agregue agua a los gránulos



9. Enjuague el vaso medidor antes de usarlo.
  10. Vierta **20 ml de agua potable** en el vaso medidor. Verifique que el vaso contenga exactamente 20 ml al colocarlo en una superficie plana.
  11. Vierta el agua dentro del frasco.
- ✗ **No** utilice ningún alimento o líquido aparte de agua potable para constituir la suspensión oral de Xofluza.

### Inserte el adaptador del frasco



12. Con una mano, sostenga el frasco sobre la mesa.
13. Inserte el adaptador del frasco en la apertura y presione hacia abajo. El adaptador del frasco debe estar completamente presionado contra el borde del frasco.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL  
XOFLUZA GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ 20 mL

### Mezcle la suspensión



14. Coloque firmemente la tapa en la parte superior del frasco.

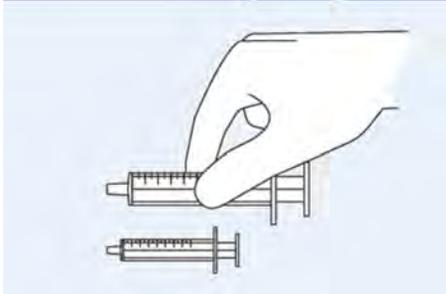
15. Mueva el frasco **con suavidad en movimientos circulares** por aproximadamente 1 minuto.

× **No** agite la botella, ya que si lo hace se creará espuma.

**⚠ Advertencia: administre la suspensión oral de Xofluza en un plazo de 2 horas desde su constitución y manténgala a una temperatura que no exceda los 25 °C.**

**Si no ha administrado Xofluza en el plazo de 2 horas o si la suspensión ha sido expuesta a una temperatura superior a los 25 °C, no la utilice y contacte a su doctor o farmacéutico.**

### Seleccione la jeringa oral



16. Compruebe el volumen de dosis indicado por su médico/farmacéutico o seleccione el volumen de dosis basado en el peso corporal del paciente -  
Si tiene dudas sobre que volumen de dosis escoger, contacte a su doctor o farmacéutico.

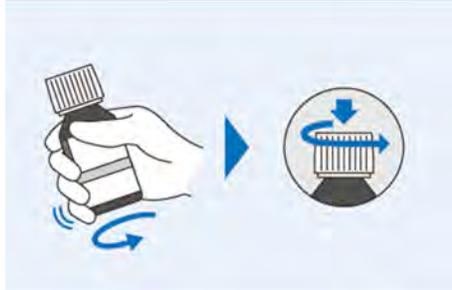
17. Seleccione la jeringa oral según el volumen de dosis

Si la dosis es 11 ml o más, tendrá que extraer dos veces el medicamento desde el frasco.

Si la segunda extracción es inferior a 3 ml, utilice la jeringa pequeña para extraer el contenido del frasco.

Si tiene dudas sobre que jeringa oral escoger, contacte a su doctor o farmacéutico.

*Por ejemplo: para una dosis total de 12 ml, extraiga 10 ml con la jeringa grande y luego 2 ml con la jeringa pequeña.*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL  
XOFLUZA GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ 20 mL****Abra el frasco**

18. Mueva el frasco con suavidad en movimientos circulares antes de abrirlo.

19. Para abrir el frasco, presione hacia abajo y gire la tapa en la dirección indicada por la flecha. Conserve la tapa para cerrar el frasco después de su uso.

**Inserte la jeringa**

20. Asegúrese de empujar el émbolo de la jeringa oral hasta el fondo.

21. Con el frasco en la mesa, inserte la punta de la jeringa en el adaptador del frasco.

**Extraiga la suspensión**

22. Para llenar la jeringa, invierta con cuidado el frasco y la jeringa.

23. Mantenga la jeringa firmemente insertada en el adaptador del frasco, lentamente tire del émbolo y extraiga la cantidad necesaria de suspensión, alineando la parte superior del émbolo con la línea de volumen en la jeringa.

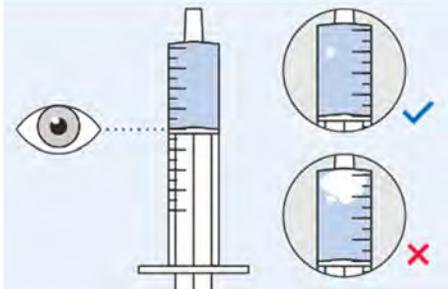
FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL  
XOFLUZA GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ 20 mL

### Retire la jeringa



24. Sostenga el émbolo en su lugar (de otra forma puede moverse) y coloque de manera vertical el frasco y la jeringa sobre la mesa.
25. Retire la jeringa del adaptador del frasco.

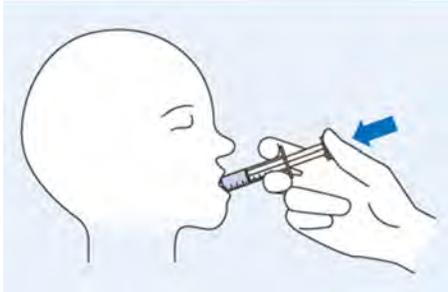
### Verifique el volumen en la jeringa



26. Con la punta de la jeringa mirando hacia arriba, verifique que ha extraído la cantidad correcta y observe si hay burbujas de gran tamaño dentro de la jeringa. (Si tiene burbujas de gran tamaño, no tendrá la dosis completa).

Nota: si no extrajo la cantidad correcta o si existen burbujas de gran tamaño dentro de la jeringa, vuelva a poner la jeringa en el adaptador del frasco, regrese el medicamento al frasco y vuelva a extraerlo (comience en el *paso 22*).

### Administre la dosis



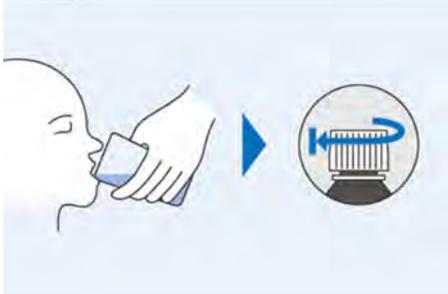
27. **Siente al paciente bien erguido** para evitar que se asfixie con la suspensión.
28. Coloque la jeringa oral en la boca con la punta **a lo largo de una mejilla**.
29. Lentamente empuje el émbolo hasta el fondo. Asegúrese de que el paciente haya tragado el medicamento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN PROFESIONAL  
XOFLUZA GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 40 mg/ 20 mL

**⚠ Advertencia: No administre Xofluza directamente en la garganta o muy rápidamente, ya que puede causar asfixia.**

Cuando la dosis total requiera múltiples extracciones, vuelva a empezar en el *paso 20*.

### Después de la administración

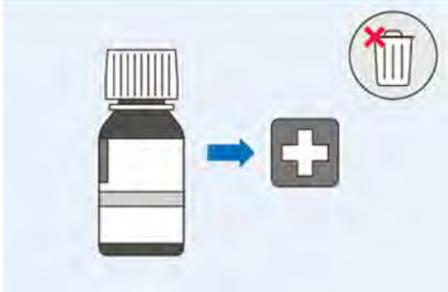


30. Luego de administrar el medicamento, puede darle un poco de agua para beber al paciente.

31. Coloque firmemente la tapa en la parte superior del frasco.

**Cualquier suspensión restante** tras la administración **no debe ser dada a ninguna otra persona** ni guardarse para otra administración.

### Eliminación de desechos



32. Devuelva el frasco a su farmacia o a una ubicación de recolección local.

**×** No bote ningún medicamento en el agua residual ni en los residuos domésticos.