

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ксофлюза, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ксофлюза, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: балоксавир марбоксил.

Ксофлюза, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 20 мг балоксавира марбоксила.

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

Ксофлюза, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 40 мг балоксавира марбоксила.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ксофлюза, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от белого до светло-желтого цвета. На одной стороне таблетки выгравированы торговый знак производителя и «772», на другой стороне таблетки – «20».

Ксофлюза, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение гриппа

Препарат Ксофлюза показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 12 лет для лечения неосложненного гриппа.

Постконтактная профилактика гриппа

Препарат Ксофлюза показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 12 лет для постконтактной профилактики гриппа: после контакта с заболевшим гриппом человеком.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Лечение гриппа

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

Постконтактная профилактика гриппа

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

Лечение или постконтактная профилактика гриппа у взрослых пациентов и подростков (≥ 12 лет)

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

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Анализ популяционной фармакокинетики не выявил клинически значимого влияния функции почек на фармакокинетику балоксавира у пациентов с клиренсом креатинина ≥ 50 мл/мин. Влияние тяжелого нарушения функции почек на фармакокинетику балоксавира марбоксила или его активного метаболита балоксавира не изучалось.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью) или средней (класс В по шкале Чайлд-Пью) степеней тяжести не требуется.

Безопасность и эффективность препарата Ксофлюза у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не установлены.

Дети

Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделе 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования у детей в возрасте до 12 лет.

Способ применения

Внутрь, запивая водой.

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

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

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Ограничение применения

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

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других препаратов на балоксавир марбоксил или его активный метаболит балоксавир

Поливалентные катион-содержащие препараты могут снижать плазменную концентрацию балоксавира. Препарат Ксофлюза не следует одновременно принимать со слабительными средствами или антацидными средствами, содержащими поливалентные катионы, а также с биологически активными добавками к пище, содержащими железо, цинк, селен, кальций, магний.

Взаимодействие с вакцинами против гриппа

Взаимодействие препарата Ксофлюза с интраназальной живой аттенуированной вакциной против гриппа (LAIV) не изучалось. Одновременное применение противовирусных препаратов может ингибировать вирусную репликацию LAIV и, таким образом, снижать эффективность вакцинации LAIV. Взаимодействие препарата Ксофлюза с инактивированной вакциной против гриппа не изучалось.

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

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

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

Лактация

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

Не исключен риск для новорожденных/младенцев.

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

Фертильность

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

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

Исследований влияния препарата Ксофлюза на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось.

4.8. Нежелательные реакции

Поскольку клинические исследования проводились в различных условиях, частоту нежелательных лекарственных реакций, наблюдаемых в ходе клинических исследований препарата нельзя напрямую сравнивать с частотой нежелательных реакций, наблюдаемых

в ходе клинических исследований другого препарата. Частота нежелательных лекарственных реакций, наблюдаемых в ходе клинических исследований, может не отражать частоту нежелательных реакций в реальной практике.

Резюме профиля безопасности

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

В таблице 2 приведены наиболее часто встречающиеся нежелательные явления (независимо от наличия связи с исследуемым препаратом), отмечавшиеся, как минимум, у 1% взрослых пациентов и подростков, получавших препарат Ксофлюза в рекомендованной дозе в ходе клинических исследований 1,2 и 3.

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

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

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

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Таблица 2. Частота нежелательных явлений, отмечавшихся, как минимум, у 1% пациентов, получавших препарат Ксофлюза в ходе исследований 1, 2 и 3 при остром неосложненном гриппе.

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

Синусит	2%	3%
Головная боль	1%	1%

Следующие нежелательные реакции были идентифицированы при пострегистрационном применении балоксавира марбоксила (см. таблицу 3) на основании сообщений о спонтанных случаях и сообщений из программ неинтервенционных исследований.

Нежелательные реакции распределены в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Для классификации частоты нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 3. Нежелательные реакции, отмечавшиеся при пострегистрационном применении

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

- Республика Армения

АОЗТ «Научного Центра Экспертизы Лекарств и Медицинских Технологий им. Академика Э. Габриеляна»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/4

тел. +374 (10) 20 05 05; +374 (60) 83 00 83

e-mail: admin@pharm.am

www.pharm.am

- *Республика Беларусь*

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

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

e-mail: rcpl@rceth.by

www.rceth.by

- *Республика Казахстан*

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

010000, г. Нур-Султан, район Байконур, ул. Амангелди Иманова, д. 13

тел. +7 (717) 278 98 28

e-mail: pdlc@dari.kz

www.ndda.kz

- *Кыргызская Республика*

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

тел. 0 800 800 26 26 «горячая линия»; +996 (312) 21 92 89

e-mail: dlsmi@pharm.kg

www.pharm.kg

- *Российская Федерация*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

тел. +7 (495) 698 45 38, +7 (499) 578 02 30; факс +7 (495) 698 15 73

e-mail: pharm@roszdravnadzor.ru

www.roszdravnadzor.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Сообщения о передозировке препарата Ксофлюза были получены в клинических исследованиях и в период пострегистрационного применения. В большинстве случаев

передозировки нежелательных реакций не наблюдалось. Данных для определения того, какие симптомы можно ожидать в результате передозировки, не достаточно.

Лечение

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J05AX25

Механизм действия

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

Фармакодинамические эффекты

Активность in vitro

В анализе ингибирования ферментов 50% ингибирующая концентрация (IC₅₀) балоксавира составляла от 1.4 до 3.1 нмоль/л для вирусов гриппа А и от 4.5 до 8.9 нмоль/л для вирусов гриппа В.

В анализе культуры клеток MDCK (культура клеток почки коккер-спаниэля) медианы значений 50% эффективной концентрации (EC₅₀) балоксавира составляли 0.73 нмоль/л (n=31; диапазон: 0.20–1.85 нмоль/л) для штаммов подтипа А/Н1N1, 0.83 нмоль/л (n=33; диапазон: 0.35-2.63 нмоль/л) для штаммов подтипа А/Н3N2 и 5.97 нмоль/л (n=30; диапазон: 2.67-14.23 нмоль/л) для штаммов типа В.

В анализе снижения титра вируса в клетках MDCK значения 90% эффективной концентрации (EC₉₀) балоксавира составляли от 0.46 до 0.98 нмоль/л для вирусов подтипа

А/Н1N1 и А/Н3N2, от 0.80 до 3.16 нмоль/л для вирусов подтипа А/Н5N1 и А/Н7N9 и от 2.21 до 6.48 нмоль/л для вирусов типа В.

Резистентность

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

В ходе двух исследований фазы III лечения неосложненного гриппа (см. ниже) не было выявлено резистентности исходных изолятов к балоксавиру. Мутации PA/I38T/M/N, возникшие в результате лечения, были обнаружены у 36/370 (9.7%) и 15/290 (5.2%) пациентов, получавших лечение балоксавиром марбоксилем, но не были обнаружены у пациентов, получавших лечение плацебо.

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

Балоксавир активен в исследованиях *in vitro* в отношении вирусов, которые считаются резистентными к ингибиторам нейраминидазы, включая штаммы со следующими мутациями: H274Y для вируса подтипа А/Н1N1, E119V и R292K для вируса подтипа А/Н3N2, R152K и D198E для вируса типа В, H274Y для вируса подтипа А/Н5N1, R292K для вируса подтипа А/Н7N9.

Клиническая эффективность и безопасность

Лечение неосложненного гриппа

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

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

Всего в исследование было включено 1436 пациентов (из которых 118 в возрасте от ≥ 12 лет до ≤ 17 лет) во время сезона гриппа в северном полушарии в 2016–2017 гг.

Преобладающим штаммом вируса гриппа в этом исследовании был подтип А/Н3 (от 84.8% до 88.1%), за ним следовали вирус типа В (от 8.3% до 9.0%) и подтип А/Н1N1pdm (от 0.5% до 3.0%).

Первичной конечной точкой эффективности было время до облегчения симптомов (кашля, боли в горле, головной боли, заложенности носа, лихорадочного состояния или озноба, боли в мышцах или суставах и утомляемости) (ВДОС). Балоксавир марбоксил вызывал статистически значимое снижение ВДОС в сравнении с плацебо (таблица 3).

Таблица 3. Capstone 1: время до облегчения симптомов (балоксавир марбоксил в сравнении с плацебо)

Время до облегчения симптомов (медиана [часы])			
Балоксавир марбоксил 40/80 мг (95% ДИ) N=455	Плацебо (95% ДИ) N=230	Разница между балоксавиром марбоксилем и плацебо (95% ДИ для разницы)	Значение p
53.7 (49.5; 58.5)	80.2 (72.6; 87.1)	-26.5 (-35.8; -17.8)	<0.0001

ДИ — доверительный интервал

При сравнении группы балоксавира марбоксил с группой осельтамивира не было выявлено статистически значимой разницы в отношении ВДОС (53.5 ч в сравнении с 53.8 ч соответственно).

Медиана (95% ДИ) ВДОС составляла 49.3 (44.0; 53.1) и 82.1 (69.5; 92.9) часа у пациентов, у которых симптомы наблюдались в течение от >0 до ≤ 24 часов, и 66.2 (54.4; 74.7) и 79.4 (69.0; 91.1) часа у пациентов, у которых симптомы наблюдались в течение от >24 до ≤ 48 часов для балоксавира марбоксил и плацебо соответственно.

Медиана времени до разрешения лихорадки у пациентов, получавших лечение балоксавиром марбоксилем, составляла 24.5 часа (95% ДИ: 22.6–26.6 ч) по сравнению с 42.0 часа (95% ДИ: 37.4–44.6 ч) у пациентов, получавших плацебо. Не было отмечено различия в длительности лихорадки в группе балоксавира марбоксил по сравнению с группой осельтамивира.

Исследование Capstone 2 (1602T0832) представляло собой рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование фазы III для оценки эффективности и безопасности приема внутрь однократной дозы балоксавира марбоксил в сравнении с приемом плацебо или осельтамивира у взрослых и подростков (в возрасте ≥ 12 лет) с неосложненным

гриппом и как минимум одним фактором со стороны организма, повышающим вероятность развития осложнений. Пациенты были рандомизированы для приема внутрь однократной дозы балоксавира марбоксила (в соответствии с массой тела, как в исследовании Capstone 1), осельтамивира 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней или плацебо. Прием препарата осуществляли в течение 48 часов после первого возникновения симптомов.

Из общего количества 2184 пациентов 59 были в возрасте от ≥ 12 до ≤ 17 лет, 446 в возрасте от ≥ 65 до ≤ 74 лет, 142 в возрасте от ≥ 75 до ≤ 84 лет и 14 в возрасте ≥ 85 лет.

Преобладающими вирусами гриппа в этом исследовании были вирусы подтипа А/Н3 (от 46.9% до 48.8%) и типа В (от 38.3% до 43.5%). Первичной конечной точкой эффективности было время до облегчения симптомов гриппа (кашля, боли в горле, головной боли, заложенности носа, лихорадки или озноба, боли в мышцах или суставах и утомляемости). Балоксавир марбоксил вызывал статистически значимое снижение ВДОС в сравнении с плацебо (таблица 4).

Таблица 4. Capstone 2: время до облегчения симптомов гриппа (балоксавир марбоксил в сравнении с плацебо)

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

При сравнении группы балоксавира марбоксила с группой осельтамивира не было выявлено статистически значимой разницы в отношении ВДОС (73.2 ч в сравнении с 81.0 ч соответственно).

Медиана (95% ДИ) ВДОС составляла 68.6 (62.4; 78.8) и 99.1 (79.1; 112.6) часа у пациентов с симптомами, присутствующими в течение от >0 до ≤ 24 часов, и 79.4 (67.9; 96.3) и 106.7 (92.7; 125.4) часа у пациентов с симптомами, присутствующими в течение от >24 до ≤ 48 часов, для балоксавира марбоксила и плацебо соответственно.

У пациентов, инфицированных вирусом типа А/Н3, медиана ВДОС была короче в группе балоксавира марбоксила в сравнении с группой плацебо, но не в сравнении с группой осельтамивира (см. Таблицу 5). В подгруппе пациентов, инфицированных вирусом типа В,

медиана ВДОС была короче в группе балоксавира марбоксила в сравнении с группами плацебо и осельтамивира (см. Таблицу 5).

Таблица 5. Время до облегчения симптомов в зависимости от подтипа вируса гриппа

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

Медиана времени до разрешения лихорадки составляла 30.8 часа (95% ДИ: 28.2–35.4 ч) в группе балоксавира марбоксила по сравнению с 50.7 часа (95% ДИ: 44.6–58.8 ч) в группе плацебо. Между группами балоксавира марбоксила и осельтамивира не зарегистрировано явных различий.

Общая частота развития осложнений гриппа (смертельный исход, госпитализация, синусит, средний отит, бронхит и/или пневмония) составляла 2.8% (11/388 пациентов) в группе балоксавира марбоксила в сравнении с 10.4% (40/386 пациентов) в группе плацебо. Более низкая общая частота развития осложнений гриппа в группе балоксавира марбоксила по сравнению с группой плацебо обусловлена преимущественно более низкой частотой встречаемости бронхита (1.8% в сравнении с 6.0% соответственно) и синусита (0.3% в сравнении с 2.1% соответственно).

Постконтактная профилактика гриппа

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

Всего 607 пациентов в возрасте 12 лет и старше получали балоксавир марбоксил в дозировке, соответствующей массе тела, как в исследованиях лечения, или плацебо. Большинство участников (74%) были включены в исследование в течение 24 часов после возникновения симптомов в группе нулевых пациентов. Преобладающими штаммами

вируса гриппа у нулевых пациентов были подтип А/Н3 (49.1%) и подтип А/Н1N1pdm (46.2%), за которыми следовал вирус гриппа типа В (0.9%).

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

Отмечено статистически значимое снижение доли пациентов с гриппом, подтвержденным лабораторными исследованиями, с 13.6% в группе плацебо до 1.9% в группе балоксавира марбоксила (см. Таблицу 6).

Таблица 6. Доля пациентов с вирусом гриппа, лихорадкой и как минимум одним респираторным симптомом (балоксавир в сравнении с плацебо)

Доля пациентов с вирусом гриппа, лихорадкой и как минимум одним респираторным симптомом (%) в популяции mITT			
Балоксавир марбоксил (95% ДИ)	Плацебо (95 % ДИ)	Отношение рисков (95 % ДИ для отношения рисков)	Значение p
N=374 1.9 (0.8; 3.8)	N=375 13.6 (10.3; 17.5)	0.14 (0.06; 0.30)	<0.0001
Доля пациентов в возрасте ≥ 12 лет с вирусом гриппа, лихорадкой и как минимум одним респираторным симптомом (%)			
N=303 1.3 (0.4; 3.3)	N=304 13.2 (9.6; 17.5)	0.10 (0.04; 0.28)	<0.0001

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального применения балоксавир марбоксил экстенсивно превращается в свой активный метаболит балоксавир. Плазменная концентрация балоксавира марбоксила при этом оказывалась очень низкой или ниже предела количественного определения (<0.100 нг/мл).

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

Влияние приема пищи

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

Распределение

В условиях *in vitro* показатель связывания балоксавира с белками плазмы человека, преимущественно с альбумином, составил 92.9-93.9%. Кажущийся объем распределения балоксавира в терминальной фазе выведения (V_z/F) после приема внутрь однократной дозы балоксавира марбоксила составлял примерно 1180 литров у европейских пациентов и 647 литров у пациентов японского происхождения.

Биотрансформация

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

Исследования лекарственного взаимодействия

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

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

Экскреция

После однократного перорального применения меченого изотопом [^{14}C] балоксавира марбоксила в дозе 40 мг доля общей экскретируемой кишечником радиоактивности составила 80.1% от введенной дозы, а для мочи данный показатель составил 14.7% (3.3% и 48.7% от введенной дозы было выделено в виде балоксавира почками и через кишечник соответственно).

Элиминация

После однократного перорального применения балоксавира марбоксила кажущийся терминальный период полувыведения ($t_{1/2,z}$) балоксавира у европейских пациентов составил 79.1 часа.

Линейность (нелинейность)

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

Почечная недостаточность

Анализ популяционной фармакокинетики не выявил клинически значимого влияния функции почек на фармакокинетику балоксавира у пациентов с клиренсом креатинина ≥ 50 мл/мин. Влияние тяжелого нарушения функции почек на фармакокинетику балоксавира марбоксила или его активного метаболита балоксавира не изучалось.

Печеночная недостаточность

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

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

Лица пожилого возраста

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

Масса тела

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

Пол

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

Раса

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

Возраст

В анализе популяционной фармакокинетики с использованием плазменных концентраций балоксавира, полученных в ходе клинических исследований балоксавира марбоксила у пациентов в возрасте от 12 лет до 64 лет, возраст не был определен в качестве клинически значимой ковариаты для фармакокинетики балоксавира.

Дети

Данные по фармакокинетике препарата Ксофлюза у пациентов детского возраста (<12 лет) ограничены.

5.3 Данные доклинической безопасности

В ходе доклинических исследований, основанных на результатах стандартных исследований фармакологической безопасности и исследований острой токсичности и токсичности при многократном введении, не было выявлено особого риска для человека. Удлинение протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени наблюдалось у крыс при экспозиции, по меньшей мере равной экспозиции у человека на основании $AUC_{0-24ч}$, при определенных условиях эксперимента, т. е. натощак и когда еда была автоклавирована или подверглась радиоактивной обработке, что позволяло воспроизвести условия ограничения/дефицита витамина К. Данные эффекты не наблюдались в исследованиях на обезьянах длительностью до 4 недель с максимальной исследованной дозой, эквивалентной 8-кратной экспозиции у человека на основании $AUC_{0-24 ч}$. Считается, что они имеют ограниченную клиническую значимость.

Исследования канцерогенности балоксавира марбоксила не проводились.

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

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

Балоксавир марбоксил не вызывал пороков развития у крыс или кроликов.

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Лактозы моногидрат

Натрия кроскармеллоза

Повидон K25

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия стеарил фумарат

Оболочка

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

Тальк

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 или 2 таблетки (дозировка 40 мг) или по 2 или 4 таблетки (дозировка 20 мг) в контурную ячейковую упаковку (блистер) из ламината холодного формования, состоящего из ориентированного полиамида (ОПА)/алюминиевой фольги (AL)/поливинилхлорида (ПВХ) с защитной фольгой с термосвариваемым слоем на основе

ПВХ. По 1 блистеру вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

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

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

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

тел./факс: + 41 61 68 6880192

www.roche.com

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

- *Республика Армения*

ЗАО «Актигрупп»

0015, г. Ереван, ул. Дзорапи, д. 70/3, 4 этаж

тел. +374 (91) 79 66 88

e-mail: gayaneh.ghazaryan@gmail.com

- *Республика Беларусь*

ИООО «Рош Продактс Лимитед»

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

тел. +375 (17) 256 23 08

e-mail: belarus.safety@roche.com

- *Республика Казахстан*

ТОО «Рош Казахстан»

050051, г. Алматы, Медеуский район, пр. Достык, д. 210

тел. +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com / kz.quality@roche.com

- *Кыргызская Республика*

Агентский офис «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»

720055, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 127/1, 8 этаж, каб. 808

тел. +996 (312) 29 92 92

е-mail: cholpon.galieva@gmail.com

- *Российская Федерация*

АО «Рош-Москва»

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

тел. +7 (495) 229 29 99

www.roche.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ксофлюза доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет».