

## FACHINFORMATION ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xofluza 20 mg Filmtabletten  
Xofluza 40 mg Filmtabletten  
Xofluza 80 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### Xofluza 20 mg

Jede Tablette enthält 20 mg Baloxavir marboxil.

#### Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 77,9 mg Lactose-Monohydrat.  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

#### Xofluza 40 mg

Jede Tablette enthält 40 mg Baloxavir marboxil.

#### Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 155,8 mg Lactose-Monohydrat.  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

#### Xofluza 80 mg

Jede Tablette enthält 80 mg Baloxavir marboxil.

#### Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 311,6 mg Lactose-Monohydrat.  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

#### Xofluza 20 mg

Weiß bis hellgelbe längliche Filmtabletten mit einer Länge von ca. 8,6 mm und der Prägung „Ⓢ 772“ auf einer Seite und „20“ auf der anderen Seite.

## Xofluza 40 mg

Weiß bis hellgelbe längliche Filmtabletten mit einer Länge von ca. 11,1 mm und der Prägung „BXM 40“ auf einer Seite.

## Xofluza 80 mg

Weiß bis hellgelbe längliche Filmtabletten mit einer Länge von ca. 16,1 mm und der Prägung „BXM 80“ auf einer Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

#### Behandlung der Influenza

Xofluza wird angewendet bei Patienten ab 1 Jahr zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza.

#### Postexpositions-Prophylaxe der Influenza

Xofluza wird zur Postexpositions-Prophylaxe einer Influenza bei Personen ab 1 Jahr angewendet.

Xofluza sollte in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

##### *Behandlung der Influenza*

Eine Einmaldosis Baloxavir marboxil ist baldmöglichst innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome einzunehmen.

##### *Postexpositions-Prophylaxe der Influenza*

Eine Einmaldosis Baloxavir marboxil ist nach engem Kontakt mit einer Person mit bestätigter oder vermuteter Influenza baldmöglichst innerhalb von 48 Stunden einzunehmen (siehe Abschnitt 5.1).

##### *Erwachsene, Jugendliche, Kinder und Kleinkinder ( $\geq 1$ Jahr)*

Die empfohlene orale Einzeldosis Baloxavir marboxil wird anhand des Körpergewichts bestimmt (siehe Tabelle 1).

Erwachsene, Jugendliche und Kinder, die keine Tabletten schlucken können oder Schwierigkeiten beim Schlucken haben, oder solche, die eine enterale Anwendung benötigen, können stattdessen mit Xofluza Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen behandelt werden. Siehe Fachinformation von Xofluza Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

**Tabelle 1: Dosis von Baloxavir marboxil nach Körpergewicht des Patienten ( $\geq 1$  Jahr)**

Körpergewicht des Patienten	Empfohlene orale Dosis
< 20 kg	Siehe Fachinformation von Xofluza Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
$\geq 20$ kg - < 80 kg	Einmaldosis von 40 mg als

	1 x 40 mg Tabletten ODER 2 x 20 mg Tabletten eingenommen
≥ 80 kg	Einmaldosis von 80 mg als 1 x 80 mg Tabletten ODER 2 x 40 mg Tabletten eingenommen

Es liegen keine klinischen Daten zur wiederholten Anwendung von Baloxavir marboxil zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza oder zur Postexpositions-Prophylaxe innerhalb einer Influenzasaison vor.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Baloxavir marboxil ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) nicht erwiesen.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Baloxavir marboxil bei Kindern < 1 Jahr ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sind mit Wasser einzunehmen.

Xofluza kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Xofluza darf nicht mit Produkten eingenommen werden, die polyvalente Kationen enthalten, dazu gehören Laxantien, Antazida oder orale Ergänzungspräparate mit Eisen, Zink, Selen, Calcium oder Magnesium (siehe Abschnitt 4.5).

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Lactose-Intoleranz

Xofluza enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

#### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Baloxavir marboxil oder dessen aktiven Metaboliten Baloxavir

Produkte, die polyvalente Kationen enthalten, können die Plasmakonzentrationen von Baloxavir verringern. Xofluza darf nicht mit Produkten eingenommen werden, die polyvalente Kationen enthalten, dazu gehören Laxantien, Antazida oder orale Ergänzungspräparate mit Eisen, Zink, Selen, Calcium oder Magnesium.

##### Immunantwort gegen das Influenzavirus

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Influenza-Impfstoffen und Baloxavir marboxil durchgeführt. In Studien mit natürlich erworbener und experimenteller Influenza beeinträchtigte Xofluza die humorale Antikörperreaktion auf die Influenzainfektion nicht.

##### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Baloxavir marboxil bei Schwangeren.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, die Anwendung von Xofluza während der Schwangerschaft zu vermeiden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Baloxavir marboxil oder Baloxavir beim Menschen in die Muttermilch übertreten. Baloxavir marboxil und dessen Metabolite treten in die Milch von laktierenden Ratten über.

Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter muss eine Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen abubrechen oder auf die Behandlung mit Xofluza zu verzichten.

##### Fertilität

Tierstudien ergeben keinen Hinweis darauf, dass Baloxavir marboxil eine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Xofluza hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden nach der Markteinführung beobachtet, darunter Berichte von Anaphylaxie/anaphylaktischen Reaktionen und weniger schweren Formen von Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Urtikaria und Angioneurotisches Ödem. Von diesen Nebenwirkungen wurde nur Urtikaria in klinischen Studien mit einer geschätzten Häufigkeitskategorie von „gelegentlich“ beobachtet.

##### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in der Zeit nach der Markteinführung unter Anwendung von Baloxavir marboxil identifiziert (Tabelle 2), basierend auf spontanen Fallberichten und auf Fällen aus nicht interventionellen Studien. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und entsprechender Häufigkeitskategorie aufgeführt, wobei folgende Konvention verwendet wurde: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 2: Nebenwirkungen nach der Markteinführung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern**

Systemorganklasse (SOK)	Nebenwirkung (Bevorzugter Begriff, MedDRA)	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaxie	Nicht bekannt
	Anaphylaktische Reaktionen	Nicht bekannt
	Hypersensitivität	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Urtikaria*	Gelegentlich
	Angioneurotisches Ödem	Nicht bekannt

\* Die Häufigkeit von Urtikaria basiert auf Daten aus klinischen Studien mit Erwachsenen und Jugendlichen. Die anderen oben genannten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien nicht berichtet.

##### Kinder und Jugendliche

Die Daten zum Sicherheitsprofil bei pädiatrischen Patienten (1 bis  $< 12$  Jahre) stammen aus Behandlungs- und Postexpositionsprophylaxe-Studien. In Tabelle 3 sind Nebenwirkungen dargestellt, die in klinischen Studien identifiziert wurden.

Nach der Markteinführung wurde bei pädiatrischen Patienten über anaphylaktische Reaktionen, Anaphylaxie, Urtikaria und Angioödeme (Schwellungen des Gesichts, der Augenlider und der Lippen) berichtet (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 3: Nebenwirkungen bei Kindern aus klinischen Studien**

Systemorganklasse (SOK)	Nebenwirkung (Bevorzugter Begriff, MedDRA)	Häufigkeit
Gastrointestinale Erkrankungen	Diarrhoe	Häufig
	Erbrechen	Häufig

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	Häufig
--	-----------	--------

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 1200 WIEN  
 ÖSTERREICH  
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Über Überdosierungen mit Baloxavir marboxil wurde in klinischen Studien und nach der Markteinführung berichtet. Bei der Mehrzahl der Fälle wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Die Daten reichen nicht aus, um festzustellen, welche Symptome als Folge einer Überdosierung zu erwarten sind.

#### Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Xofluza. Im Falle einer Überdosierung sind standardmäßige unterstützende Therapiemaßnahmen basierend auf den Anzeichen und Symptomen des Patienten einzuleiten.

Aufgrund der hohen Serumproteinbindung ist es unwahrscheinlich, dass Baloxavir signifikant durch Dialyse entfernt wird.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Substanzen zur systemischen Anwendung, andere antivirale Substanzen. ATC-Code: J05AX25.

#### Wirkmechanismus

Baloxavir marboxil ist ein Prodrug, das durch Hydrolyse in Baloxavir umgewandelt wird. Baloxavir ist die aktive Form mit Aktivität gegen Influenza. Baloxavir wirkt auf die CAP-abhängige Endonuklease (CEN), ein Influenzavirus-spezifisches Enzym in der sauren Polymeraseeinheit (PA) des viralen RNA-Polymerase-Komplexes. Dadurch wird die Transkription von Influenzavirus-Genomen gehemmt, was wiederum zu einer Hemmung der Influenzavirus-Replikation führt.

#### *In-vitro-Aktivität*

Die Konzentration, bei der die Virusvermehrung (IC<sub>50</sub>) von Baloxavir zu 50 % gehemmt wird, betrug in einem Enzyminhibitionstest 1,4 bis 3,1 nmol/l für Influenza-A-Viren und 4,5 bis 8,9 nmol/l für Influenza-B-Viren.

In einem MDCK-Zellkulturtest betrug die mediane effektive Konzentration (EC<sub>50</sub>) von Baloxavir 0,73 nmol/l (n = 31; Bereich: 0,20 - 1,85 nmol/l) für Subtyp-A/H1N1-Stämme, 0,83 nmol/l (n = 33; Bereich: 0,35 - 2,63 nmol/l) für Subtyp-A/H3N2-Stämme und 5,97 nmol/l (n = 30; Bereich: 2,67 - 14,23 nmol/l) für Typ-B-Stämme.

In einem zellbasierten MDCK-Virustiter-Reduktionstest lagen die Werte für die 90 % effektive Konzentration (EC<sub>90</sub>) von Baloxavir im Bereich von 0,46 bis 0,98 nmol/l für Subtyp-A/H1N1- und -A/H3N2-Viren, 0,80 bis 3,16 nmol/l für aviäre Subtyp-A/H5N1- und -A/H7N9-Viren und 2,21 bis 6,48 nmol/l für Typ-B-Viren.

### *Resistenz*

Viren mit der PA/I38T/F/M/N/S-Mutation, die *in vitro* oder in klinischen Studien selektiert wurden, zeigen eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Baloxavir, mit Veränderungen der EC<sub>50</sub>-Werte zwischen dem 11- bis 57-Fachen bei Influenza-A-Viren und dem 2- bis 8-Fachen bei Influenza-B-Viren.

In den drei Phase-III-Studien zur Behandlung von unkomplizierter Influenza (siehe unten) wurde in Isolaten vor Behandlungsbeginn keine Resistenz gegenüber Baloxavir marboxil festgestellt. In den beiden Studien mit Erwachsenen und Jugendlichen wurden bei 36 von 370 (9,7 %) und bei 15 von 290 (5,2 %) der mit Baloxavir marboxil behandelten Patienten behandlungsbedingte Mutationen PA/I38T/M/N festgestellt, die bei keinem der mit Placebo behandelten Patienten festgestellt wurden.

In der Studie der Phase III mit Kindern und Jugendlichen wurden bei 11 von 57 (19,3 %) der mit Influenza infizierten Patienten in der Behandlungsgruppe mit Baloxavir marboxil behandlungsbedingte Mutationen, PA/I38T/M/S festgestellt.

In der Studie der Phase III zur Postexpositions-Prophylaxe (siehe unten) wurde bei 10 von 374 (2,7 %) der mit Baloxavir marboxil behandelten Studienteilnehmern die PA/I38T/M-Mutation festgestellt. Bei den mit Placebo behandelten Studienteilnehmern wurde keine PA/I38-Substitutionen festgestellt, mit Ausnahme von zwei Studienteilnehmern, die Baloxavir marboxil als Rescue-Behandlung erhalten hatten.

Baloxavir ist *in vitro* gegen Influenzaviren aktiv, die als resistent gegen Neuraminidase-Hemmer gelten. Dazu gehören Stämme mit den folgenden Mutationen: H274Y in A/H1N1, E119V und R292K in A/H3N2, R152K und D198E im Typ-B-Virus, H274Y in A/H5N1, R292K in A/H7N9.

## Klinische Studien

### *Behandlung der unkomplizierten Influenza*

#### Erwachsene und jugendliche Patienten

Bei Capstone 1 (1601T0831) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie der Phase III, die in Japan und den USA durchgeführt wurde. Ziel war die Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil als Tablette im Vergleich zu Placebo und zu Oseltamivir bei gesunden erwachsenen und jugendlichen Patienten (im Alter von  $\geq 12$  Jahre bis  $\leq 64$  Jahre) mit unkomplizierter Influenza zu untersuchen. Die Patienten erhielten nach der Randomisierung entweder Baloxavir marboxil (Patienten mit einem Gewicht von 40 kg bis  $< 80$  kg erhielten 40 mg und Patienten mit einem Gewicht von  $\geq 80$  kg erhielten 80 mg), Oseltamivir 75 mg zweimal täglich über 5 Tage (nur, wenn sie 20 Jahre oder älter waren) oder Placebo. Die Anwendung erfolgte innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome.

Insgesamt wurden 1 436 Patienten (davon waren 118  $\geq 12$  Jahre bis  $\leq 17$  Jahre) in der Influenzasaison 2016 - 2017 in der nördlichen Hemisphäre eingeschlossen. Der vorherrschende Influenzavirusstamm

in dieser Studie war der Subtyp A/H3 (84,8 % bis 88,1 %), gefolgt von Subtyp B (8,3 % bis 9,0 %) und Subtyp A/H1N1pdm (0,5 % bis 3,0 %). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zum Abklingen der Symptome (*time to alleviation of symptoms* – TTAS) (Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, verstopfte Nase, Fieber oder Schüttelfrost, Gelenk- oder Muskelschmerzen und Müdigkeit). Baloxavir marboxil führte zu einer statistisch signifikanten Verringerung der TTAS im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Capstone 1: Zeit bis zum Abklingen der Symptome (Baloxavir marboxil vs. Placebo), ITTI-Population\***

Zeit bis zum Abklingen der Symptome (Median [Stunden])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (95%-KI) n = 455	Placebo (95%-KI) n = 230	Unterschied zwischen Baloxavir marboxil und Placebo (95%-Konfidenzintervall für die Differenz)	p-Wert
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

KI: Konfidenzintervall

\*ITTI: Die Intention-to-treat infected-Population bestand aus Patienten, die die Studienmedation aufgrund einer bestätigten Influenzadiagnose erhielten. Die Bestätigung der Influenza basierte auf den Ergebnissen von RT-PCR-Tests an Tag 1.

Beim Vergleich der Baloxavir marboxil-Gruppe mit der Oseltamivir-Gruppe gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der TTAS (53,5 Stunden vs. 53,8 Stunden).

Der Median (95%-KI) TTAS betrug bei Patienten, deren Symptombeginn zwischen > 0 bis ≤ 24 Stunden zurücklag, 49,3 (44,0; 53,1) bzw. 82,1 (69,5; 92,9) Stunden und bei Patienten, deren Symptombeginn zwischen > 24 bis ≤ 48 Stunden zurücklag, 66,2 (54,4; 74,7) bzw. 79,4 (69,0; 91,1) Stunden, jeweils für Baloxavir marboxil und Placebo.

Die mediane Zeit bis zum Abklingen des Fiebers bei mit Baloxavir marboxil behandelten Patienten betrug 24,5 Stunden (95%-KI: 22,6; 26,6) im Vergleich zu 42,0 Stunden (95%-KI: 37,4; 44,6) bei mit Placebo behandelten Patienten. Es wurde kein Unterschied in Bezug auf die Fieberdauer zwischen der Baloxavir marboxil-Gruppe und der Oseltamivir-Gruppe festgestellt.

Bei Capstone 2 (1602T0832) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie der Phase III. Die Studie hatte das Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Einmaldosis von Baloxavir marboxil als Tablette im Vergleich zu Placebo und zu Oseltamivir bei erwachsenen und jugendlichen Patienten (im Alter von ≥ 12 Jahren) mit unkomplizierter Influenza zu untersuchen. Die Studienteilnehmer hatten mindestens einen Wirtsfaktor, der sie für die Entwicklung von Komplikationen prädisponierte. Die Patienten wurden randomisiert entweder einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil (entsprechend ihres Gewichtes wie in Capstone 1), Oseltamivir 75 mg zweimal täglich über 5 Tage oder Placebo zugeteilt. Die Anwendung erfolgte innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome.

Von den insgesamt 2 184 Patienten waren 59 ≥ 12 bis ≤ 17 Jahre, 446 waren ≥ 65 bis ≤ 74 Jahre, 142 waren ≥ 75 bis ≤ 84 Jahre und 14 waren ≥ 85 Jahre alt. Die vorherrschenden Influenzavirusstämme in dieser Studie waren der Subtyp A/H3 (46,9 % bis 48,8 %) und Influenza B (38,3 % bis 43,5 %). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zur Verbesserung der Influenzasymptome (Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, verstopfte Nase, Fieber oder Schüttelfrost, Gelenk- oder Muskelschmerzen und Müdigkeit) (*time to improvement of symptoms* – TTIS). Baloxavir marboxil führte zu einer statistisch signifikanten Verringerung der TTIS im Vergleich zu Placebo (Tabelle 5).



**Tabelle 5: Capstone 2: Zeit bis zur Verbesserung der Influenzasymptome (Baloxavir marboxil vs. Placebo), ITTI-Population**

Zeit bis zur Verbesserung der Influenzasymptome (Median [Stunden])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (95%-KI) n = 385	Placebo (95%-KI) n = 385	Unterschied zwischen Baloxavir marboxil und Placebo (95%-KI für die Differenz)	p-Wert
73,2 (67,5; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Beim Vergleich der Baloxavir marboxil-Gruppe mit der Oseltamivir-Gruppe gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der TTIS (jeweils 73,2 Stunden vs. 81,0 Stunden).

Die mediane (95%-KI) TTIS betrug bei Patienten, deren Symptombeginn zwischen > 0 bis ≤ 24 Stunden zurücklag, 68,6 (62,4; 78,8) bzw. 99,1 (79,1; 112,6) Stunden und bei Patienten, deren Symptombeginn zwischen > 24 bis ≤ 48 Stunden zurücklag, 79,4 (67,9; 96,3) bzw. 106,7 (92,7; 125,4) Stunden, jeweils für Baloxavir marboxil und Placebo.

Bei Patienten, die mit dem Typ-A/H3-Virus infiziert waren, war die mediane TTIS in der Baloxavir marboxil-Gruppe kürzer als in der Placebo-Gruppe, aber nicht im Vergleich zur Oseltamivir-Gruppe (siehe Tabelle 6). In der Subgruppe der mit Typ-B-Virus infizierten Patienten war die mediane TTIS in der Baloxavir marboxil-Gruppe kürzer als in der Placebo- und der Oseltamivir-Gruppe (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Zeit bis zur Verbesserung der Symptome nach Influenzavirus-Subtyp, ITTI-Population**

Zeit bis zur Verbesserung der Symptome (Stunden) Median [95%-KI]			
Virus	Baloxavir marboxil	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

Die mediane Zeit bis zum Abklingen des Fiebers betrug in der Baloxavir marboxil-Gruppe 30,8 Stunden (95%-KI: 28,2; 35,4), verglichen mit 50,7 Stunden (95%-KI: 44,6; 58,8) in der Placebo-Gruppe. Es wurden keine eindeutigen Unterschiede zwischen der Baloxavir marboxil-Gruppe und der Oseltamivir-Gruppe beobachtet.

Die Gesamtinzidenz influenzabedingter Komplikationen (Tod, Hospitalisierung, Sinusitis, Otitis media, Bronchitis und/oder Pneumonie) betrug in der Baloxavir marboxil-Gruppe 2,8 % (11/388 Patienten), verglichen mit 10,4 % in der Placebo-Gruppe (40/386 Patienten). Dieser Unterschied der influenzabedingten Komplikationen in der Baloxavir marboxil-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe wurde hauptsächlich durch die geringere Inzidenz von Bronchitis (1,8 % vs. 6,0 %) und Sinusitis (0,3 % vs. 2,1 %) verursacht.

### Kinder (im Alter von 1 bis < 12 Jahren)

Bei der Studie Ministone-2 (CP40563) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktiv-kontrollierte Studie zur Bewertung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik einer oralen Einzeldosis von Baloxavir marboxil als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen im Vergleich zu Oseltamivir bei ansonsten gesunden Kindern (im Alter von 1 bis < 12 Jahren) mit influenzaähnlichen Symptomen.

Insgesamt 173 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder eine orale Einzeldosis Baloxavir marboxil (2 mg/kg für Patienten mit einem Gewicht von < 20 kg oder 40 mg für Patienten mit einem Gewicht von  $\geq$  20 kg) oder 5 Tage lang Oseltamivir (körpergewichts-basierte Dosierung). Die Patienten konnten nach Bedarf Paracetamol erhalten. Es wurden Patienten mit Risikofaktoren, die für die Entwicklung von Komplikationen prädisponiert waren (14 % [25/173]), in die Studie aufgenommen. Der vorherrschende Influenzavirusstamm in dieser Studie war der Subtyp A/H3. Das primäre Ziel war der Vergleich der Sicherheit einer Einzeldosis von Baloxavir marboxil mit einer 5-tägigen Einnahme von Oseltamivir zweimal täglich. Ein sekundäres Ziel war der Vergleich der Wirksamkeit von Baloxavir marboxil mit Oseltamivir auf Grundlage der Wirksamkeitseindpunkte, einschließlich der Zeit bis zum Abklingen der Influenzaanzeichen und –symptome (Husten und nasale Symptome, Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit und Aktivität sowie Dauer des Fiebers).

Die Zeit bis zum Abklingen der Influenzaanzeichen und –symptome war zwischen der Baloxavir marboxil-Gruppe (median 138,1 Stunden [95 % KI: 116,6; 163,2]) und der Oseltamivir-Gruppe (median 150 Stunden [95 % KI: 115,0; 165,7]) vergleichbar, siehe Tabelle 7.

**Tabelle 7: Zeit bis zum Abklingen der Influenzaanzeichen und –symptome, ITTI-Population**

Zeit bis zum Abklingen der Symptome (Median [Stunden])	
Baloxavir marboxil (95%-KI) n = 80	Oseltamivir (95%-KI) n = 43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Die mediane Dauer des Fiebers war in der Baloxavir marboxil-Gruppe (41,2 Stunden [95%-KI: 24,5; 45,7]) und in der Oseltamivir-Gruppe (46,8 Stunden [95%-KI: 30,0; 53,5]) vergleichbar.

Influenzabedingte Komplikationen (Tod, Hospitalisierung, Pneumonie, Bronchitis, Sinusitis, Otitis media, Enzephalitis/Enzephalopathie, Fieberkrämpfe, Myositis) traten in der Baloxavir marboxil-Gruppe bei 7,4 % (6/81 Patienten) und in der Oseltamivir-Gruppe bei 7 % (3/43 Patienten) auf. Die Inzidenz von Otitis media betrug 3,7 % (3/81 Patienten) in der Baloxavir marboxil-Gruppe und 4,7 % (2/43 Patienten) in der Oseltamivir-Gruppe. Sinusitis, Pneumonie und Bronchitis traten bei jeweils einem Patienten in der Baloxavir marboxil-Gruppe und Fieberkrämpfe bei einem Patienten in der Oseltamivir-Gruppe auf.

### *Postexpositions-Prophylaxe der Influenza*

Bei der Studie 1719T0834 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, in Japan durchgeführte Studie der Phase III mit 749 Probanden, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil als Tablette oder einer Einmaldosis Granulat im Vergleich zu Placebo zur Postexpositions-Prophylaxe von Influenza zu untersuchen. Die Probanden waren Haushaltskontakte von influenzainfizierten Index-Patienten.

Insgesamt erhielten 607 Probanden > 12 Jahren und 142 Probanden von 1 bis < 12 Jahren entweder Baloxavir marboxil (wie in den Behandlungsstudien nach Gewicht dosiert) oder Placebo. Die Mehrzahl der Studienteilnehmer (73,0 %) wurde innerhalb von 24 Stunden nach Einsetzen der Symptome bei den Index-Patienten eingeschlossen. Die vorherrschenden Influenzavirus-Stämme bei

den Index-Patienten waren der Subtyp A/H3 (48,6 %) und der Subtyp A/H1N1pdm (47,5 %) gefolgt von Influenza B (0,7 %).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Haushaltskontakte, die mit dem Influenzavirus infiziert waren und im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 10 Fieber und mindestens ein Atemwegssymptom aufwiesen.

Der Anteil der Probanden mit im Labor bestätigter klinischer Influenza war in der Baloxavir marboxil-Gruppe mit 1,9 % statistisch signifikant niedriger im Vergleich zu 13,6 % in der Placebo-Gruppe (siehe Tabelle 8).

**Tabelle 8: Anteil an Probanden mit Influenzavirus, Fieber und mindestens einem Atemwegssymptom (Baloxavir marboxil vs. Placebo)**

Anteil an Probanden mit Influenzavirus, Fieber und mindestens einem Atemwegssymptom (%) mITT*-Population			
Baloxavir marboxil (95%-KI)	Placebo (95%-KI)	Adjustiertes Risikoverhältnis (95%-KI für Risikoverhältnis)	p-Wert
n = 374 1,9 (0,8; 3,8)	n = 375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Anteil an Probanden ≥ 12 Jahre mit Influenzavirus, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom (%)			
n = 303 1,3 (0,4; 3,3)	n = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Anteil an Studienteilnehmern von 1 bis < 12 Jahre mit Influenzavirus, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom (%)			
n = 71 4,2 (0,9; 11,9)	n = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

\*mITT: modifizierte Intent-to-treat. Die mITT-Population schloss alle randomisierten Probanden ein, die die Studienmedation erhielten und für die die Wirksamkeitsdaten der Haushaltskontakte von influenzainfizierten Indexpatienten nach Baseline verfügbar waren. Die mITT-Population wurde entsprechend der Randomisierung analysiert.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xofluza eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung der Influenza und Prävention der Influenza gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Nach oraler Anwendung wird Baloxavir marboxil nahezu vollständig in den aktiven Metaboliten Baloxavir umgewandelt. Die Plasmakonzentration von Baloxavir marboxil ist sehr niedrig oder unterhalb der Bestimmungsgrenze (< 0,100 ng/ml).

Nach oraler Anwendung einer Einmaldosis von 80 mg Baloxavir marboxil beträgt die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenplasmakonzentration ( $T_{max}$ ) im Nüchternzustand ca. 4 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Baloxavir nach oraler Anwendung von Baloxavir marboxil wurde nicht untersucht.

### Wechselwirkung mit Nahrung

Eine Studie zu Wechselwirkungen mit Nahrung, in der gesunden Freiwilligen Baloxavir marboxil im Nüchternzustand und zu einer Mahlzeit (ca. 400 bis 500 kcal, einschließlich 150 kcal Fett) gegeben wurde, wies darauf hin, dass die  $C_{max}$  und die AUC von Baloxavir um 48 % bzw. 36 % verringert waren, wenn Baloxavir marboxil zu einer Mahlzeit angewendet wurde. Die  $T_{max}$  blieb nach Nahrungsaufnahme unverändert. In klinischen Studien wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit bei Anwendung von Baloxavir marboxil mit oder ohne Mahlzeiten beobachtet.

### Verteilung

In einer *In-vitro*-Studie wurde Baloxavir zu 92,9 % bis 93,9 % an menschliche Serumproteine, hauptsächlich Albumin, gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Baloxavir beträgt nach Anwendung einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil während der terminalen Eliminationsphase ( $V_z/F$ ) ca. 1 180 Liter bei kaukasischen und ca. 647 Liter bei japanischen Probanden.

### Biotransformation

Baloxavir wird primär durch UGT1A3 durch Bildung eines Glucuronids metabolisiert und CYP3A4 leistet durch Bildung eines Sulfoxids nur einen geringen Beitrag.

### Wechselwirkungsstudien

Basierend auf *In-vitro*- und *In-vivo*-Arzneimittelwechselwirkungsstudien (*drug-drug interaction* - DDI) wird nicht erwartet, dass Baloxavir marboxil und Baloxavir die Isoenzyme der CYP- oder UGT-Familien inhibiert oder eine relevante Induktion der CYP-Enzyme verursacht.

Basierend auf *In-vitro*-Transporter-Studien und *In-vivo*-DDI-Studien wird keine relevante pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Baloxavir marboxil oder Baloxavir und Arzneimitteln, die Substrate der folgenden Transporter sind, erwartet: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 oder MATE2K.

### Ausscheidung

Nach Anwendung einer oralen Einmaldosis von 40 mg  $^{14}C$ -markiertem Baloxavir marboxil, betrug der Anteil der mit den Fäzes ausgeschiedenen gesamten Radioaktivität 80,1 % der angewendeten Dosis, und der mit dem Urin ausgeschiedene Anteil 14,7 % (3,3 % und 48,7 % der angewendeten Dosis wurde als Baloxavir mit dem Urin bzw. mit den Fäzes ausgeschieden).

### Elimination

Die scheinbare terminale Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2,z}$ ) von Baloxavir nach Anwendung einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil beträgt bei kaukasischen erwachsenen, jugendlichen und pädiatrischen Probanden jeweils 79,1, 50,3 und 29,4 Stunden.

### Linearität/Nicht-Linearität

Nach Anwendung einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil zeigt Baloxavir im Dosisbereich von 6 mg bis 80 mg eine lineare Pharmakokinetik.

## Besondere Patientengruppen

### *Körpergewicht*

Das Körpergewicht ist basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse eine signifikante Kovariate der Pharmakokinetik von Baloxavir. Die Dosierungsempfehlungen für Baloxavir marboxil basieren sowohl für Erwachsene als auch pädiatrische Patienten auf dem Körpergewicht (siehe Abschnitt 4.2).

### *Geschlecht*

In einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde keine klinisch bedeutsame Wirkung des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Baloxavir identifiziert. Eine geschlechtsspezifische Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

### *Ethnische Abstammung*

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse ist die ethnische Abstammung zusätzlich zum Körpergewicht eine Kovariate der oralen Clearance (CL/F) von Baloxavir. Dennoch ist basierend auf der ethnischen Abstammung keine Dosisanpassung von Baloxavir marboxil erforderlich.

### *Alter*

In einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden Plasmakonzentrationen aus klinischen Studien bei Probanden im Alter von 1 bis 64 Jahren ausgewertet. Das Alter wurde nicht als relevante Kovariate der Pharmakokinetik von Baloxavir identifiziert.

### *Kinder und Jugendliche*

Pharmakokinetische Daten von Baloxavir, die bei Patienten im Alter von 1 bis < 12 Jahren erhoben wurden, zeigen, dass das an das Körpergewicht angepasste Dosierungsschema (2 mg/kg bis 20 kg und 40 mg für  $\geq 20$  kg) zu vergleichbaren Baloxavirexpositionen in den jeweiligen Körpergewichtskategorien der pädiatrischen Population führt, und auch bei Erwachsenen und Jugendlichen, die eine Dosis von 40 mg Baloxavir marboxil erhalten, zu vergleichbaren Expositionen führt.

Die Pharmakokinetik von Baloxavir bei pädiatrischen Patienten unter 1 Jahr wurde nicht untersucht.

### *Ältere Patienten*

Pharmakokinetische Daten, die bei 181 Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahre gesammelt wurden, zeigen, dass die Baloxavir-Exposition im Plasma ähnlich der bei Patienten im Alter von  $\geq 12$  bis 64 Jahre war.

### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A und B) wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Baloxavir im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe mit normaler Leberfunktion beobachtet.

Die Pharmakokinetik bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

### *Nierenfunktionsstörung*

Die Wirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Baloxavir marboxil oder Baloxavir wurden nicht untersucht. Es wird nicht erwartet, dass eine Nierenfunktionsstörung die Elimination von Baloxavir marboxil oder Baloxavir verändert.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, akuter Toxizität und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Verlängerungen der Thromboplastinzeit und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit wurden bei Ratten bei Expositionen beobachtet, die mindestens der Exposition des Menschen basierend auf  $AUC_{0-24Std}$  unter spezifischen experimentellen Bedingungen entsprachen, d. h. im Nüchternzustand und wenn die Nahrungsmittel entweder autoklaviert oder bestrahlt wurden, was zu Vitamin-K-limitierenden/ oder -Mangel-Bedingungen führte. Diese Wirkungen wurden in Studien an Affen bis zu einer Dauer von 4 Wochen bei der höchsten getesteten Dosis, die dem 8-fachen der Exposition des Menschen basierend auf  $AUC_{0-24Std}$  entspricht, nicht beobachtet. Sie werden als begrenzt klinisch relevant angesehen.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Baloxavir marboxil durchgeführt.

Das Prodrug Baloxavir marboxil und seine aktive Form Baloxavir wurden nicht als genotoxisch eingestuft, da sie im bakteriellen Rückmutationstest und in Mikronukleustests mit kultivierten Säugetierzellen negativ getestet wurden und Baloxavir marboxil im *In-vivo*-Mikronukleustest an Nagern negativ war.

Baloxavir marboxil hatte nach oraler Gabe von Dosen, die der 5-fachen menschlichen Exposition basierend auf  $AUC_{0-24Std}$  entsprechen, keine Wirkung auf die Fertilität bei männlichen oder weiblichen Ratten.

Baloxavir marboxil verursachte bei Ratten oder Kaninchen keine Missbildungen.

Die orale embryofetale Entwicklungsstudie von Baloxavir marboxil an Ratten mit täglichen Dosen vom 6. bis zum 17. Gestationstag zeigte bis zur höchsten getesteten Dosis, die der 5-fachen menschlichen Exposition basierend auf  $AUC_{0-24Std}$  entspricht, keine Anzeichen maternaler oder fetaler Toxizität.

Bei Kaninchen führte eine Dosis, die der 14-fachen menschlichen Exposition entspricht basierend auf  $AUC_{0-24Std}$  gemäß der maximalen beim Menschen empfohlenen Dosis [MHRD], zu einer mütterlichen Toxizität, die zu Fehlgeburten und einer signifikanten Erhöhung der Inzidenz von Föten mit Skelettveränderung (zervikale Rippe) führte. Die Skelettveränderungen bildeten sich während des Wachstumsprozesses umliegender zervikaler Wirbel zurück. Eine Dosis, die der 6-fachen menschlichen Exposition basierend auf der  $AUC_{0-24Std}$  entspricht, zeigte bei Kaninchen keine Nebenwirkungen.

Die prä- und postnatalen Studien mit Ratten zeigten sowohl bei den Muttertieren als auch bei den Jungtieren bis zur höchsten getesteten Dosis, die der 5-fachen menschlichen Exposition basierend auf der  $AUC_{0-24Std}$  entspricht, keine arzneimittelbedingten unerwünschten Befunde.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat  
Croscarmellose-Natrium (E468)  
Povidon (K25) (E1201)

Mikrokristalline Cellulose (E460)  
Natriumstearyl fumarat

#### Filmüberzug

Hypromellose (E464)  
Talkum (E553b)  
Titandioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

*Xofluza 20 mg und 40 mg Filmtabletten*  
5 Jahre

*Xofluza 80 mg Filmtabletten*  
3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung (OPA/Aluminiumfolie/PVS, mit Aluminiumfolie versiegelt)

#### Packungsgrößen

*Xofluza 20 mg Filmtabletten*  
1 Blister mit 2 Filmtabletten

*Xofluza 40 mg Filmtabletten*  
1 Blister mit 1 Filmtablette  
1 Blister mit 2 Filmtabletten

*Xofluza 80 mg Filmtabletten*  
1 Blister mit 1 Filmtablette

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1500/001  
EU/1/20/1500/002  
EU/1/20/1500/003  
EU/1/20/1500/004

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. Januar 2021

**10. STAND DER INFORMATION**

10. Jänner 2023

**11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.