

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xofluza 20 mg filmomhulde tabletten

Xofluza 40 mg filmomhulde tabletten

Xofluza 80 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Xofluza 20 mg

Elke tablet bevat 20 mg baloxavir marboxil.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 77,9 mg lactosemonohydraat.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Xofluza 40 mg

Elke tablet bevat 40 mg baloxavir marboxil.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 155,8 mg lactosemonohydraat.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Xofluza 80 mg

Elke tablet bevat 80 mg baloxavir marboxil.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 311,6 mg lactosemonohydraat.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Xofluza 20 mg

Witte tot lichtgele, langwerpige, filmomhulde tabletten met een lengte van circa 8,6 mm, met de inscriptie ‘Ⓢ 772’ op de ene kant en ‘20’ op de andere kant.

Xofluza 40 mg

Witte tot lichtgele, langwerpige, filmomhulde tabletten met een lengte van circa 11,1 mm, met op één kant de inscriptie ‘BXM40’.

Xofluza 80 mg

Witte tot lichtgele, langwerpige, filmomhulde tabletten met een lengte van circa 16,1 mm, met op één kant de inscriptie 'BXM80'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van influenza

Xofluza is geïndiceerd voor de behandeling van ongecompliceerde influenza bij patiënten van 1 jaar en ouder.

Profylaxe van influenza na blootstelling

Xofluza is geïndiceerd voor de profylaxe van influenza na blootstelling bij personen van 1 jaar en ouder.

Xofluza moet worden gebruikt volgens de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling van influenza

Een enkelvoudige dosis baloxavir marboxil moet zo snel mogelijk worden ingenomen binnen 48 uur na aanvang van de symptomen.

Profylaxe van influenza na blootstelling

Een enkelvoudige dosis baloxavir marboxil moet zo snel mogelijk worden ingenomen binnen 48 uur na nauw contact met iemand van wie bekend is of vermoed wordt dat deze persoon influenza heeft (zie rubriek 5.1).

Volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen (≥ 1 jaar)

De aanbevolen enkelvoudige orale dosis baloxavir marboxil, wordt bepaald door het lichaamsgewicht (zie tabel 1).

Volwassenen, adolescenten en kinderen die niet in staat zijn of moeite hebben met het doorslikken van tabletten, of die enterale toediening nodig hebben, kunnen in plaats daarvan worden behandeld met Xofluza granulaat voor orale suspensie. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van Xofluza 2 mg/ml granulaat voor orale suspensie.

Tabel 1 Dosis baloxavir marboxil per lichaamsgewicht van de patiënt (≥ 1 jaar)

Lichaamsgewicht patiënt	Aanbevolen orale dosis
< 20 kg	Raadpleeg de SmPC van Xofluza 2 mg/ml granulaat voor orale suspensie
≥ 20 kg tot < 80 kg	Een enkelvoudige dosis van 40 mg ingenomen als 1 x 40 mg tablet OF 2 x 20 mg tabletten
≥ 80 kg	Een enkelvoudige dosis van 80 mg ingenomen als 1 x 80 mg tablet OF 2 x 40 mg tabletten

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over herbehandeling met baloxavir marboxil bij ongecompliceerde influenza of als profylaxe van influenza na herhaalde blootstelling gedurende één influenzaseizoen.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse A of B). De veiligheid en werkzaamheid van baloxavir marboxil zijn niet vastgesteld bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse C).

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid van baloxavir marboxil bij kinderen jonger dan 1 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De tabletten moeten worden ingenomen met water.

Xofluza kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Xofluza mag niet worden ingenomen met middelen die polyvalente kationen bevatten, zoals laxeremiddelen, antacida of orale supplementen die ijzer, zink, selenium, calcium of magnesium bevatten (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lactose-intolerantie

Xofluza bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op baloxavir marboxil of de actieve metaboliet baloxavir

Middelen die polyvalente kationen bevatten kunnen de plasmaconcentraties van baloxavir verlagen. Xofluza dient niet te worden ingenomen met middelen die polyvalente kationen bevatten, zoals laxeermiddelen, antacida of orale supplementen die ijzer, zink, selenium, calcium of magnesium bevatten.

Immuunrespons op influenzavirus

Er is geen onderzoek gedaan naar interacties met influenzavaccins en baloxavir marboxil. In onderzoeken naar op natuurlijke wijze verworven en experimentele influenza werd de humorale antilichaamrespons op influenza-infectie niet verstoord door behandeling met Xofluza.

Pediatrische populatie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van baloxavir marboxil bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Xofluza te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of baloxavir marboxil of baloxavir bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Baloxavir marboxil en de metabolieten ervan worden uitgescheiden in de melk van zogende ratten.

Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Xofluza moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er werden geen effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen bij dieronderzoek dat is uitgevoerd met baloxavir marboxil (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Xofluza heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheidsreacties zijn waargenomen na het op de markt komen en omvatten meldingen van anafylaxie/anafylactische reacties en minder ernstige vormen van overgevoeligheidsreacties, waaronder urticaria en angio-oedeem. Van deze bijwerkingen werd alleen urticaria waargenomen in klinische onderzoeken, met een geschatte frequentie van 'soms'.

Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld aan de hand van postmarketingervaring met baloxavir marboxil (tabel 2) op basis van spontane meldingen en gevallen uit niet-interventionele onderzoeksprogramma's. Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en de overeenkomende inschatting van de frequentie categorie is gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2 Bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen bij volwassenen, adolescenten en pediatrie patiënten

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerking (voorkeursterm, MedDRA)	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylaxie	Niet bekend
	Anafylactische reacties	Niet bekend
	Overgevoeligheid	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Urticaria*	Soms
	Angio-oedeem	Niet bekend

*De frequentie van urticaria is gebaseerd op gegevens uit klinisch onderzoek bij volwassenen en adolescenten. De andere bijwerkingen die hierboven staan vermeld, zijn niet gemeld in klinische onderzoeken

Pediatrie populatie

Het veiligheidsprofiel van baloxavir marboxil bij pediatrie patiënten (1 tot < 12 jaar) werd bepaald uit gegevens verzameld tijdens onderzoeken bij de behandeling en profylaxe na blootstelling. In tabel 3 staan de bijwerkingen die zijn geïdentificeerd op basis van klinische onderzoeken. Anafylactische reactie, anafylaxie, urticaria en angio-oedeem (zwellen van gezicht, ooglid en lippen) zijn gemeld na het in de handel brengen bij pediatrie patiënten (zie tabel 2).

Tabel 3 Bijwerkingen bij kinderen uit klinisch onderzoek

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerking (voorkeursterm, MedDRA)	Frequentie
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree	Vaak
	Overgeven	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	Vaak

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Overdosering met baloxavir marboxil is gemeld in klinische onderzoeken en na het in de handel brengen. Bij de meeste meldingen van overdosering werden geen bijwerkingen gemeld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om vast te stellen welke symptomen verwacht kunnen worden bij een overdosis.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum bekend voor Xofluza. Bij overdosering dient standaard ondersteunende medische zorg te worden gestart op grond van de klachten en symptomen van de patiënt.

Het is onwaarschijnlijk dat baloxavir in significante mate wordt verwijderd door dialyse vanwege de hoge serumeiwitbinding.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, overige antivirale middelen, ATC-code: J05AX25.

Werkingsmechanisme

Baloxavir marboxil is een prodrug die door hydrolyse wordt omgezet in de actieve vorm, baloxavir, die werking tegen influenza uitoefent. Baloxavir werkt op de cap-afhankelijke endonuclease (CEN), een enzym dat specifiek is voor het influenzavirus in de polymerasezuur (PA)-subunit van het virale RNA-polymerasecomplex. Daardoor remt het de transcriptie van genomen in het influenzavirus, wat leidt tot remming van de replicatie van het influenzavirus.

Werking in vitro

De 50% remmende concentratie (IC₅₀) van baloxavir was 1,4 tot 3,1 nmol/l voor influenza A-virussen en 4,5 tot 8,9 nmol/l voor influenza B-virussen in een enzymremmingsassay.

In een MDCK-celweekassay waren de waarden van mediane 50% effectieve concentratie (EC₅₀-waarden) van baloxavir 0,73 nmol/l (n=31; spreiding: 0,20-1,85 nmol/l) voor stammen van subtype A/H1N1, 0,83 nmol/l (n=33; spreiding: 0,35-2,63 nmol/l) voor stammen van subtype A/H3N2 en 5,97 nmol/l (n=30; spreiding: 2,67-14,23 nmol/l) voor type B-stammen.

In een op MDCK-cellen gebaseerde virustiterreductie-assay lagen de waarden van 90% effectieve concentratie (EC₉₀-waarden) van baloxavir tussen 0,46 en 0,98 nmol/l voor virussen van subtype A/H1N1 en A/H3N2, tussen 0,80 en 3,16 nmol/l voor aviaire influenzavirussen van subtype A/H5N1 en A/H7N9 en tussen 2,21 en 6,48 nmol/l voor type B-virussen.

Resistentie

Virussen met de PA/I38T/F/M/N/S-mutatie die *in vitro* of in klinische onderzoeken geselecteerd zijn, toonden een verminderde gevoeligheid voor baloxavir, met een 11- tot 57-voudig verschil in de EC₅₀-waarden voor influenza A-virussen en een 2- tot 8-voudig verschil voor influenza B-virussen.

In de drie fase 3-onderzoeken naar de behandeling van ongecompliceerde influenza (zie hieronder) werd geen resistentie tegen baloxavir waargenomen bij basisisolaten. In de twee onderzoeken bij volwassenen en adolescenten werden door de behandeling ontstane PA/I38T/M/N-mutaties

gedetecteerd bij 36/370 (9,7%) en 15/290 (5,2%) patiënten die werden behandeld met baloxavir marboxil, maar de mutaties werden niet gedetecteerd bij patiënten die werden behandeld met placebo.

In het fase 3 onderzoek bij pediatrie patiënten werden PA/I38T/M/S-mutaties gevonden bij 11/57 (19,3%) met influenza geïnfecteerde proefpersonen behandeld met baloxavir marboxil.

In het fase 3-onderzoek naar profylaxe na blootstelling (zie hieronder), werden PA/I38T/M-mutaties gevonden bij 10/374 (2,7%) personen behandeld met baloxavir marboxil. PA/I38-substituties werden niet waargenomen bij personen behandeld met placebo, met uitzondering van 2 personen die baloxavir marboxil kregen als reddingsmedicatie.

Baloxavir is *in vitro* werkzaam tegen influenzavirussen die resistent worden beschouwd voor neuraminidaseremmers, waaronder stammen met de volgende mutaties: H274Y in A/H1N1, E119V en R292K in A/H3N2, R152K en D198E in type B-virus, H274Y in A/H5N1, R292K in A/H7N9.

Klinische onderzoeken

Behandeling van ongecompliceerde influenza

Volwassen en adolescente patiënten

Capstone 1 (1601T0831) was een gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrisch fase 3-onderzoek dat werd uitgevoerd in Japan en de Verenigde Staten ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van een enkelvoudige orale dosis baloxavir marboxil in tabletvorm in vergelijking met zowel placebo als oseltamivir bij gezonde volwassen en adolescente patiënten (leeftijd 12 tot 65 jaar) met ongecompliceerde influenza. Patiënten werden gerandomiseerd naar baloxavir marboxil (patiënten die 40 tot 80 kg wogen kregen 40 mg en patiënten die ≥ 80 kg wogen kregen 80 mg), oseltamivir 75 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen (alleen indien ≥ 20 jaar) of placebo. Dosering vond plaats binnen 48 uur na aanvang van de eerste symptomen.

In totaal werden 1436 patiënten (waarvan 118 in de leeftijd van 12 tot 18 jaar) geïncubeerd tijdens het griepseizoen van 2016-2017 op het noordelijk halfrond. De belangrijkste influenzavirusstam in dit onderzoek was het A/H3-subtype (84,8% tot 88,1%), gevolgd door het B-type (8,3% tot 9,0%) en het A/H1N1pdm-subtype (0,5% tot 3,0%). Het primaire werkzaamheidseindpunt was de tijd tot verbetering van de symptomen (hoesten, zere keel, hoofdpijn, neusverstopping, koortsachtigheid of koude rillingen, spier- of gewrichtspijn en vermoeidheid) (TTAS). Baloxavir marboxil gaf een statistisch significante vermindering van TTAS in vergelijking met placebo (tabel 4).

Tabel 4 Capstone 1: tijd tot verbetering van de symptomen (baloxavir marboxil versus placebo), ITTI-populatie*

Tijd tot vermindering van de symptomen (mediaan [uur])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (95%-BI) N=455	Placebo (95%-BI) N=230	Vershil tussen baloxavir marboxil en placebo (95%-BI voor verschil)	p-waarde
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

BI: betrouwbaarheidsinterval

* ITTI: De *Intention to-treat Infected* populatie bestond uit patiënten die het te onderzoeken middel kregen met een bevestigde diagnose van influenza. Bevestiging van influenza was gebaseerd op de resultaten van RT-PCR op dag 1.

Wanneer de groep met baloxavir marboxil werd vergeleken met de oseltamivir-groep was er geen statistisch significant verschil in TTAS (respectievelijk 53,5 uur versus 53,8 uur).

De mediane (95%-BI) TTAS voor baloxavir marboxil en placebo was respectievelijk 49,3 (44,0; 53,1) en 82,1 (69,5; 92,9) uur bij patiënten met symptomen gedurende 0 tot 24 uur en 66,2 (54,4; 74,7) en 79,4 (69,0; 91,1) uur bij patiënten met symptomen gedurende 24 tot 48 uur.

De mediane tijd tot herstel van koorts bij patiënten die behandeld werden met baloxavir marboxil was 24,5 uur (95%-BI: 22,6; 26,6) in vergelijking met 42,0 uur (95%-BI: 37,4; 44,6) bij patiënten die placebo kregen. Er werd geen verschil gezien in de duur van de koorts in de groep met baloxavir marboxil in vergelijking met de oseltamivir-groep.

Capstone 2 (1602T0832) was een gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrisch fase 3-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van een enkelvoudige orale dosis baloxavir marboxil in tabletvorm in vergelijking met zowel placebo als oseltamivir bij volwassen en adolescentie patiënten (≥ 12 jaar) met ongecompliceerde influenza die ten minste één predisponerende gastheerfactor hadden voor de ontwikkeling van complicaties. Patiënten werden gerandomiseerd naar een enkelvoudige orale dosis baloxavir marboxil (op basis van gewicht zoals in Capstone 1), oseltamivir 75 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen of placebo. Dosering vond plaats binnen 48 uur na aanvang van de eerste symptomen.

Van de in totaal 2184 patiënten waren 59 patiënten 12 tot 18 jaar, 446 patiënten waren 65 tot 75 jaar, 142 patiënten waren 75 tot 85 jaar en 14 patiënten waren ≥ 85 jaar. De belangrijkste influenzavirussen in dit onderzoek waren het A/H3-subtype (46,9% tot 48,8%) en influenza B (38,3% tot 43,5%). Het primaire werkzaamheidseindpunt was de tijd tot verbetering van tekenen en symptomen van influen(hoesten, zere keel, hoofdpijn, neusverstopping, koortsachtigheid of koude rillingen, spier- of gewrichtspijn en vermoeidheid) (TTIS). Baloxavir marboxil gaf een statistisch significante vermindering van TTIS in vergelijking met placebo (tabel 5).

Tabel 5 Capstone 2: tijd tot verbetering van de influenzasymptomen (baloxavir marboxil versus placebo), ITTI-populatie

Tijd tot verbetering van de influenzasymptomen (mediaan [uur])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (95%-BI) N=385	Placebo (95%-BI) N=385	Vershil tussen baloxavir marboxil en placebo (95%-BI voor verschil)	P-waarde
73,2 (67,5; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Wanneer de groep met baloxavir marboxil werd vergeleken met de oseltamivir-groep was er geen statistisch significant verschil in TTIS (respectievelijk 73,2 uur versus 81,0 uur).

De mediane (95%-BI) TTIS voor baloxavir marboxil en placebo was respectievelijk 68,6 (62,4; 78,8) en 99,1 (79,1; 112,6) uur bij patiënten met symptomen gedurende 0 tot en met 24 uur en 79,4 (67,9; 96,3) en 106,7 (92,7; 125,4) uur bij patiënten met symptomen gedurende meer dan 24 tot en met 48 uur.

Voor patiënten die geïnfecteerd waren met het type A/H3-virus was de mediane TTIS korter in de groep met baloxavir marboxil in vergelijking met de placebogroep, maar niet in vergelijking met de oseltamivir-groep (zie tabel 6). In de subgroep van patiënten die geïnfecteerd waren met het type B-virus was de mediane TTIS korter in de groep met baloxavir marboxil in vergelijking met zowel de placebo- als de oseltamivir-groep (zie tabel 6).

Tabel 6 Tijd tot verbetering van de symptomen per influenzavirus-subtype, ITTI-populatie

Tijd tot verbetering van de symptomen (uur) Mediaan [95%-BI]			
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

De mediane tijd tot herstel van koorts was 30,8 uur (95%-BI: 28,2; 35,4) in de groep met baloxavir marboxil in vergelijking met 50,7 uur (95%-BI: 44,6; 58,8) in de placebogroep. Er zijn geen duidelijke verschillen waargenomen tussen de groep met baloxavir marboxil en de oseltamivir-groep.

De totale incidentie van complicaties in verband met influenza (overlijden, ziekenhuisopname, sinusitis, otitis media, bronchitis en/of pneumonie) was 2,8% (11/388 patiënten) in de groep met baloxavir marboxil in vergelijking met 10,4% (40/386 patiënten) in de placebogroep. De lagere totale incidentie van complicaties in verband met influenza in de groep met baloxavir marboxil in vergelijking met de placebogroep komt vooral door de lagere incidentie van bronchitis (respectievelijk 1,8% versus 6,0%) en sinusitis (respectievelijk 0,3% versus 2,1%).

Pediatrische populatie (leeftijd 1 tot < 12 jaar)

Ministone 2 (CP40563) was een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter onderzoek met actieve controle, ontworpen om de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van een enkele orale dosis granulaat voor orale suspensie van baloxavir marboxil te evalueren in vergelijking met oseltamivir bij anderszins gezonde pediatrie patiënten (van 1 tot < 12 jaar) met griepachtige symptomen.

In totaal werden 173 patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 om een enkelvoudige orale dosis baloxavir marboxil te krijgen op basis van lichaamsgewicht (2 mg/kg voor patiënten die < 20 kg wegen of 40 mg voor patiënten die ≥ 20 kg wegen) of oseltamivir (dosis op basis van lichaamsgewicht) gedurende 5 dagen. Patiënten konden naar behoefte paracetamol krijgen. Patiënten die predisponerende gastheerfactoren hadden voor de ontwikkeling van complicaties (14% (25/173)) werden in het onderzoek opgenomen. De overheersende influenzavirusstam in dit onderzoek was het A/H3-subtype. Het primaire doel was om de veiligheid van een enkele dosis baloxavir marboxil te vergelijken met tweemaal daags oseltamivir gedurende 5 dagen. Een secundair doel was om de werkzaamheid van baloxavir marboxil met oseltamivir te vergelijken op basis van de werkzaamheidseindpunten, waaronder tijd tot verbetering van de tekenen en symptomen van influenza (hoesten en neussymptomen, tijd tot terugkeer naar normale gezondheid én activiteit, en duur van koorts).

De tijd tot verbetering van de tekenen en symptomen van influenza was vergelijkbaar tussen de groep met baloxavir marboxil (mediaan 138,1 uur [95%-BI: 116,6; 163,2]) en de oseltamivir-groep (mediaan 150 uur [95%-BI: 115,0; 165,7]) zie tabel 7.

Tabel 7 Tijd tot verbetering van tekenen en symptomen van influenza, ITTI-populatie

Tijd tot verbetering van symptomen (mediaan [uur])	
Baloxavir marboxil (95%-BI) N=80	Oseltamivir (95%-BI) N=43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

De mediane duur van koorts was vergelijkbaar tussen de groep met baloxavir marboxil (41,2 uur [95%-BI: 24,5; 45,7]) en de oseltamivir-groep (46,8 uur [95%-BI: 30,0; 53,5]).

De totale incidentie van complicaties in verband met influenza (overlijden, ziekenhuisopname, pneumonie, bronchitis, sinusitis, middenoorontsteking, encefalitis/encefalopathie, koortsstuipen, myositis) was 7,4% (6/81 patiënten) in de groep met baloxavir marboxil en 7% (3/43 patiënten) in de oseltamivir-groep. De incidentie van middenoorontsteking was 3,7% (3/81 patiënten) in de groep met baloxavir marboxil en 4,7% (2/43 patiënten) in de oseltamivir-groep. Sinusitis, pneumonie en bronchitis traden op bij één patiënt in de groep met baloxavir marboxil en koortsstuipen kwam voor bij één patiënt in de oseltamivir-groep.

Profylaxe van influenza na blootstelling

Onderzoek 1719T0834 was een gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrisch fase 3-onderzoek dat bij 749 personen in Japan werd uitgevoerd ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van een enkelvoudige dosis als orale tablet of als enkelvoudige dosis granulaat voor orale suspensie van baloxavir marboxil in vergelijking met placebo als profylaxe van influenza na blootstelling. De geïncludeerde personen waren huisgenoten van met influenza geïnfecteerde indexpatiënten.

Er zijn 607 personen van ≥ 12 jaar, en 142 proefpersonen tussen 1 en < 12 jaar die ofwel baloxavir marboxil op basis van gewicht, zoals in de behandelingsonderzoeken, of placebo kregen. De meerderheid van de proefpersonen (73%) werd geïncludeerd binnen 24 uur na het eerste optreden van de symptomen bij de indexpatiënten. De belangrijkste influenzavirusstammen bij de indexpatiënten waren het A/H3-subtype (48,6%) en het A/H1N1pdm-subtype (47,5%), gevolgd door influenza B (0,7%).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het percentage huisgenoten dat geïnfecteerd was met het influenzavirus, en koorts en ten minste één respiratoir symptoom had in de periode van dag 1 tot dag 10.

Er was sprake van een statistisch significante verlaging in het percentage proefpersonen met in het laboratorium bevestigde klinische influenza van 13,6% in de placebogroep tot 1,9% in de groep met baloxavir marboxil (zie tabel 8).

Tabel 8 Percentage personen met influenzavirus, koorts en ten minste één respiratoir symptoom (baloxavir versus placebo)

Percentage personen met influenzavirus, koorts en ten minste één respiratoir symptoom (%), mITT*-populatie			
Baloxavir marboxil (95%-BI)	Placebo (95%-BI)	Gecorrigeerd relatief risico (95%-BI voor relatief risico)	p-waarde
N=374 1,9 (0,8; 3,8)	N=375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Percentage personen ≥ 12 jaar met influenzavirus, koorts en ten minste één respiratoir symptoom (%)			
N=303 1,3 (0,4; 3,3)	N=304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Percentage proefpersonen van 1 tot < 12 jaar met influenzavirus, koorts en ten minste één respiratoir symptoom (%)			
N=71 4,2 (0,9; 11,9)	N=71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

* mITT: gemodificeerde Intention to-Treat. De mITT-populatie omvatte alle gerandomiseerde proefpersonen die het te onderzoeken middel kregen en van wie gegevens beschikbaar waren over de werkzaamheid na baseline bij de huisgenoten van met influenza geïnfecteerde indexpatiënten. De mITT-populatie werd gerandomiseerd geanalyseerd

Pediatrische populatie

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xofluza in een of meerdere subgroepen van pediatriese patiënten voor de behandeling van influenza en de preventie van influenza (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrijsch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt baloxavir marboxil extensief omgezet in de actieve metaboliet, baloxavir. De plasmaconcentratie van baloxavir marboxil is zeer laag of onder de detectielimiet (< 0,100 ng/ml).

Na een enkelvoudige orale toediening van 80 mg baloxavir marboxil is de tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie (t_{max}) ongeveer 4 uur in nuchtere toestand. De absolute biologische beschikbaarheid van baloxavir na orale toediening van baloxavir marboxil is niet vastgesteld.

Effect van voedsel

Uit een onderzoek naar het effect van voedsel bij de toediening van baloxavir marboxil aan gezonde vrijwilligers in nuchtere toestand en bij een maaltijd (van ongeveer 400 tot 500 kcal, waarvan 150 kcal uit vet) bleek dat de C_{max} en AUC van baloxavir met respectievelijk 48% en 36% werden verlaagd in niet-nuchtere toestand. De t_{max} bleef onveranderd in aanwezigheid van voedsel. In klinische onderzoeken zijn er geen klinisch relevante verschillen in werkzaamheid waargenomen wanneer baloxavir marboxil met of zonder voedsel werd toegediend.

Distributie

Tijdens een *in-vitro*-onderzoek was de binding van baloxavir aan menselijke serumeiwitten, met name albumine, 92,9% tot 93,9%. Het schijnbare verdelingsvolume van baloxavir tijdens de terminale eliminatiefase (V_z/F) na een enkelvoudige orale toediening van baloxavir marboxil is ongeveer 1180 liter bij personen van het blanke ras en 647 liter bij Japanse personen.

Biotransformatie

Baloxavir wordt voornamelijk gemetaboliseerd door UGT1A3 tot een glucuronide, met een minimale bijdrage van CYP3A4 om een sulfoxide te vormen.

Geneesmiddeleninteractie-onderzoeken

Op grond van *in-vitro*- en *in-vivo*-geneesmiddeleninteractie-onderzoeken wordt niet verwacht dat baloxavir marboxil en baloxavir een remmend effect op CYP- en UGT-isozymen zullen hebben of relevante inductie van CYP-enzymen zullen veroorzaken.

Op grond van *in-vitro*-onderzoeken naar transporteiwitten en *in-vivo*-geneesmiddeleninteractie-onderzoeken wordt er geen relevante farmacokinetische interactie verwacht tussen baloxavir marboxil of baloxavir en geneesmiddelen die substraten van de volgende transporteiwitten zijn: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 of MATE2K.

Uitscheiding

Na een enkelvoudige orale toediening van 40 mg [^{14}C]-gelabeld baloxavir marboxil was het percentage totale radioactiviteit dat werd uitgescheiden in de feces 80,1% van de toegediende dosis, terwijl urine verantwoordelijk was voor 14,7% (respectievelijk 3,3% en 48,7% van de toegediende dosis werd uitgescheiden als baloxavir in de urine en feces).

Eliminatie

De schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2,z}$) van baloxavir na een enkelvoudige orale toediening van baloxavir marboxil is 79,1, 50,3 en 29,4 uur respectievelijk bij volwassenen, adolescenten en pediatrie personen van het blanke ras.

Lineariteit/non-lineariteit

Na een enkelvoudige orale toediening van baloxavir marboxil vertoont baloxavir lineaire farmacokinetiek binnen het dosisbereik van 6 mg tot 80 mg.

Speciale populaties

Lichaamsgewicht

Op grond van farmacokinetische populatieanalyse is lichaamsgewicht een significante covariant van de farmacokinetiek van baloxavir. De doseringsaanbevelingen voor baloxavir marboxil zijn gebaseerd op lichaamsgewicht bij zowel volwassen als pediatrie patiënten (zie rubriek 4.2).

Geslacht

In een farmacokinetische populatieanalyse werd er geen klinisch betekenisvol effect van geslacht op de farmacokinetiek van baloxavir geïdentificeerd. Er is geen dosisaanpassing op grond van geslacht nodig.

Etnische groep

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse is etnische groep een covariant met betrekking tot de orale klaring (Cl/F) van baloxavir naast lichaamsgewicht; er is echter geen dosisaanpassing van baloxavir marboxil nodig op grond van etnische groep.

Leeftijd

In een farmacokinetische populatieanalyse met plasmaconcentraties van baloxavir van personen van 1 tot 64 jaar uit klinische onderzoeken werd leeftijd niet geïdentificeerd als covariant met betrekking tot de farmacokinetiek van baloxavir.

Pediatrische populatie

Farmacokinetische gegevens van baloxavir verzameld bij patiënten in de leeftijd van 1 tot < 12 jaar laten zien dat het op het lichaamsgewicht gebaseerde doseringsschema (2 mg/kg tot 20 kg en 40 mg voor ≥ 20 kg) vergelijkbare blootstellingen aan baloxavir geeft over de lichaamsgewichtscategorieën in de pediatriese populatie, evenals vergelijkbare blootstelling met volwassenen en adolescenten die een dosis van 40 mg baloxavir marboxil kregen.

De farmacokinetiek van baloxavir marboxil bij pediatriese patiënten jonger dan 1 jaar is niet vastgesteld.

Ouderen

Farmacokinetische gegevens die zijn verzameld bij 181 patiënten ≥ 65 jaar tonen aan dat de blootstelling aan baloxavir in plasma vergelijkbaar was met die bij patiënten van in de leeftijd van 12 tot 65 jaar.

Verminderde leverfunctie

Er werden geen klinisch betekenisvolle verschillen in de farmacokinetiek van baloxavir gezien bij patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse A en B) in vergelijking met gezonde controlepersonen met een normale leverfunctie.

De farmacokinetiek bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie is niet beoordeeld (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

De effecten van een verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van baloxavir marboxil of baloxavir zijn niet beoordeeld. Er wordt niet verwacht dat een verminderde nierfunctie de eliminatie van baloxavir marboxil of baloxavir verandert.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute toxiciteit en toxiciteit bij herhaalde dosering.

Verlenging van de protrombinetijd en de geactiveerde partiële tromboplastinetijd werd waargenomen bij ratten bij blootstellingen die ten minste gelijk waren aan die bij mensen op grond van de AUC_{0-24u} onder specifieke experimentele condities, te weten bij vasten en indien voedsel werd bewerkt door autoclaveren of bestralen, wat resulteerde in een vitamine-K-gelimiteerde/deficiënte conditie. Deze effecten werden niet waargenomen bij apen in onderzoeken met een duur tot 4 weken bij de hoogst geteste dosis, overeenkomend met 8 keer de humane blootstelling op grond van de AUC_{0-24u} . Deze effecten worden beschouwd als weinig klinisch relevant.

Er zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd met baloxavir marboxil.

De prodrug baloxavir marboxil en de actieve vorm ervan, baloxavir, werden als niet-genotoxisch beschouwd omdat ze negatief waren in bacteriële terugmutatietests en micronucleustests met gekweekte zoogdiercellen en omdat baloxavir marboxil negatief was in een *in-vivo*-micronucleustest bij knaagdieren.

Baloxavir marboxil had geen effecten op de vruchtbaarheid wanneer het oraal werd gegeven aan mannetjes- en vrouwtjesratten tot een dosis die een blootstelling gaf overeenkomend met 5 keer de menselijke blootstelling op grond van de AUC_{0-24u} .

Baloxavir marboxil veroorzaakte geen misvormingen bij ratten of konijnen.

Het orale embryo-foetale ontwikkelingsonderzoek naar baloxavir marboxil bij ratten met dagelijkse doses van dag 6 tot 17 van de zwangerschap leverde geen tekenen op van maternale of foetale toxiciteit tot en met de hoogste geteste dosis die een blootstelling gaf overeenkomend met 5 keer de menselijke blootstelling op grond van de AUC_{0-24u} .

Bij konijnen veroorzaakte een dosis die een blootstelling gaf overeenkomend met 14 keer de menselijke blootstelling, op grond van de AUC_{0-24u} na de maximale aanbevolen dosis voor mensen, maternale toxiciteit die leidde tot miskramen en een significante toename van de incidentie van foetussen met een skeletafwijking (halsrib). De skeletafwijkingen werden gereabsorbeerd tijdens het groeiproces van naastliggende halswervels. Een dosis die een blootstelling gaf overeenkomend met 6 keer de menselijke blootstelling op grond van de AUC_{0-24u} leidde niet tot bijwerkingen bij konijnen.

Het pre- en postnatale onderzoek bij ratten leverde geen geneesmiddelgerelateerde nadelige bevindingen op bij vrouwtjes en pups tot de hoogst geteste dosis die een blootstelling gaf overeenkomend met 5 keer de menselijke blootstelling op grond van de AUC_{0-24u} .

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Natriumcroscarmellose (E468)
Povidon K25 (E1201)
Microkristallijne cellulose (E460)
Natriumstearylfumaaraat

Filmomhulling

Hypromellose (E464)
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Xofluza 20 mg en 40 mg filmomhulde tabletten
5 jaar

Xofluza 80 mg filmomhulde tabletten
3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (OPA/aluminiumfolie/PVC, afgesloten met aluminiumfolie).

Verpakkingsgrootten

Xofluza 20 mg filmomhulde tabletten

1 blisterverpakking van 2 filmomhulde tabletten

Xofluza 40 mg filmomhulde tabletten

1 blisterverpakking van 1 filmomhulde tablet

1 blisterverpakking van 2 filmomhulde tabletten

Xofluza 80 mg filmomhulde tabletten

1 blisterverpakking van 1 filmomhulde tablet

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1500/001

EU/1/20/1500/002

EU/1/20/1500/003

EU/1/20/1500/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 januari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10 januari 2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.