



RECOVERY UE – Guía para Farmacia de Ensayo Clínicos

(Basado en el Protocolo principal V28.0 30-06-2025 y en el Apéndice específico para la región de la UE v2.0, 30-06-2025)

Índice

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1 | Introducción..... | 2 |
| 2 | Dexametasona | 3 |
| 2.1 | Suministro inicial y reposición | 3 |
| 2.2 | Almacenamiento | 3 |
| 2.3 | Dispensación..... | 3 |
| 2.4 | Devoluciones y destrucción | 4 |
| 2.5 | Preguntas frecuentes | 4 |
| 3 | Prednisolona | 4 |
| 3.1 | Suministro inicial y reposición | 4 |
| 3.2 | Almacenamiento | 4 |
| 3.3 | Dispensación..... | 4 |
| 3.4 | Devoluciones y destrucción | 5 |
| 4 | Hidrocortisona..... | 5 |
| 4.1 | Suministro inicial y reposición | 5 |
| 4.2 | Almacenamiento | 5 |
| 4.3 | Dispensación..... | 5 |
| 4.4 | Devoluciones y destrucción | 5 |
| 5 | Oseltamivir..... | 5 |
| 5.1 | Suministro inicial y reposición | 5 |
| 5.2 | Almacenamiento | 6 |
| 5.3 | Dispensación..... | 6 |
| 5.4 | Devoluciones y destrucción | 6 |
| 5.5 | Preguntas frecuentes | 6 |
| 6 | Baloxavir marboxil..... | 6 |
| 6.1 | Suministro inicial y reposición | 7 |
| 6.2 | Almacenamiento | 9 |
| 6.3 | Dispensación..... | 9 |
| 6.4 | Devoluciones y destrucción | 11 |
| 6.5 | Retirada, reclamaciones o uso de medicamento en investigación caducado..... | 11 |
| 6.6 | Preguntas frecuentes | 11 |
| 7 | Historial de versiones | 12 |

1 Introducción

RECOVERY es un ensayo de plataforma abierto que evalúa tratamientos para pacientes hospitalizados con gripe o neumonía adquirida en la comunidad (NAC) causada por otros patógenos. Varios tratamientos previos han sido evaluados en RECOVERY, y los medicamentos en investigación que se están evaluando en la UE se enumeran en la tabla siguiente (comparaciones de tratamiento “G”, “H”, “I” y “M” del protocolo principal). Los medicamentos en investigación para las comparaciones con oseltamivir y corticosteroides se suministran, etiquetan y registran como si se administraran como parte del tratamiento habitual, sin procedimientos específicos del ensayo. El baloxavir marboxil específico del ensayo se suministra a los centros a través de la red de distribución de Roche. Las prescripciones de todos los medicamentos en investigación del ensayo deben redactarse de la misma manera que las del tratamiento habitual, sin documentación adicional (a menos que exista un requisito local al respecto). Dependiendo de la normativa local, el medicamento en investigación del ensayo puede necesitar ser prescrito por un médico específicamente delegado para ello, o puede ser aceptable que cualquier médico responsable del paciente prescriba el medicamento en investigación (esto puede ser confirmado con el Investigador Principal del centro). En la UE solo los adultos (edad ≥18 años) son elegibles.

Tabla 1: Medicamentos en investigación (MI) en RECOVERY

| Medicamento | Forma farmacéutica | Procedencia | Formación y delegación específica para el MI ¹ | Se requiere un registro de contabilidad específico del ensayo | Etiquetado específico para el ensayo |
|--|---|---|---|---|--------------------------------------|
| Aleatorización Parte G (comparación con baloxavir marboxil – pacientes con gripe) | | | | | |
| Baloxavir marboxil | Comprimido oral | Stock específico para el ensayo aportado por Roche | Sí | No ² (contabilidad como tratamiento habitual) | Sí |
| Aleatorización Parte H (comparación con oseltamivir – pacientes con gripe) | | | | | |
| Oseltamivir | Cápsula oral, suspensión oral | Stock de farmacia hospitalaria utilizado en práctica clínica habitual | No | No (contabilidad como tratamiento habitual) | No |
| Aleatorización Parte I (comparación con corticosteroides – pacientes con gripe) | | | | | |
| Dexametasona | Comprimido oral, suspensión oral, ampollas intravenosas | Stock de farmacia hospitalaria utilizado en práctica clínica habitual | No | No (contabilidad como tratamiento habitual) | No |
| Prednisolona (alternativa para mujeres embarazadas/en periodo de lactancia) | Comprimidos orales, suspensión oral | Stock de farmacia hospitalaria utilizado en práctica clínica habitual | No | No (contabilidad como tratamiento habitual) | No |
| Hidrocortisona (alternativa para mujeres embarazadas/en periodo de lactancia) | Ampollas intravenosas | Stock de farmacia hospitalaria utilizado en práctica clínica habitual | No | No (contabilidad como tratamiento habitual) | No |
| Aleatorización Parte M (comparación con corticosteroides – pacientes con neumonía adquirida en la comunidad - NAC) | | | | | |
| Dexametasona | Comprimido oral, suspensión oral, ampollas intravenosas | Stock de farmacia hospitalaria utilizado en práctica clínica habitual | No | No (contabilidad como tratamiento habitual) | No |

| | | | | | |
|--|--|---|----|---|----|
| Prednisolona (alternativa para mujeres embarazadas/en periodo de lactancia) | Comprimidos orales, suspensión oral | Stock de farmacia hospitalaria utilizado en práctica clínica habitual | No | No (contabilidad como tratamiento habitual) | No |
| Hidrocortisona (alternativa para mujeres embarazadas/en periodo de lactancia) | Ampollas intravenosas | Stock de farmacia hospitalaria utilizado en práctica clínica habitual | No | No (contabilidad como tratamiento habitual) | No |

¹Se requiere para al menos un miembro del equipo de farmacia.

² Se debe llevar un registro de las entregas, el uso y el inventario del medicamento en investigación, de conformidad con los procedimientos habituales del servicio de farmacia para la gestión de medicamentos. Se facilitarán ejemplos de registros de contabilidad para baloxavir marboxil con la información mínima requerida, pero los centros pueden optar por utilizar sus propios métodos locales.

En cada comparación, los pacientes son asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 al tratamiento del ensayo o al tratamiento habitual. Los participantes pueden ser asignados a más de un tratamiento del ensayo si entran en más de una comparación (por ejemplo, los pacientes con gripe podrían ser asignados a recibir baloxavir marboxil, oseltamivir y corticosteroides si entran en los tres brazos). Si los participantes son asignados al tratamiento habitual, no requieren prescripción (no hay placebo). Todos los tratamientos del ensayo deben iniciarse lo antes posible tras la aleatorización, evitando que el retraso sea superior a 6 horas.

La ficha técnica (SmPC) del producto en investigación Baloxavir marboxil está disponible en la página web del ensayo (www.recoverytrial.net/eu/regulatory-documents), que proporciona la Información de Seguridad de Referencia del ensayo (sección 4.8 de la ficha técnica). Para información específica sobre los medicamentos en investigación suministrados localmente (p. ej., almacenamiento, excipientes, caducidad), consulte la ficha técnica correspondiente a esa formulación.

2 Dexametasona

2.1 Suministro inicial y reposición

La dexametasona será suministrada por el servicio de farmacia del centro mediante sus procedimientos locales. Podrá utilizarse la formulación disponible localmente.

2.2 Almacenamiento

Ver la ficha técnica para la formulación usada en el centro. No es necesario informar sobre desviaciones de temperatura. Siga los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) locales para gestionar las desviaciones de temperatura.

2.3 Dispensación

El régimen es idéntico para **Aleatorización Parte I** (corticosteroides para gripe) y **Aleatorización Parte M** (corticosteroides para NAC):

Dexametasona administrada por vía oral, sonda de alimentación o intravenosa.

Duración 10 días, se suspenderá en el momento del alta hospitalaria si esta se produce antes

Dosis 6 mg

Frecuencia Una vez al día

Nota: en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia deberá utilizarse un corticosteroide alternativo con menor exposición fetal/infantil (puede ser prednisolona por vía oral o hidrocortisona por vía intravenosa, tal como se describe más abajo).

2.4 Devoluciones y destrucción

Todo el stock no utilizado deberá ser eliminado de la forma habitual. No se necesitará la aprobación del promotor.

2.5 Preguntas frecuentes

¿Cómo debe prescribirse la dexametasona, dado que hay diferentes sales disponibles?

Debe prescribirse como base de dexametasona

¿La dosis es la misma para la vía oral y para la intravenosa a pesar de las diferencias en biodisponibilidad?

Sí, la dosis será la misma como base tanto para la vía intravenosa como para la vía oral.

¿Cómo debe tomarse la dosis oral?

La dexametasona debe tomarse preferiblemente con o después de las comidas para minimizar la irritación del tracto gastrointestinal.

Nuestra práctica habitual en el hospital es disolver los comprimidos de dexametasona de 2 mg en lugar de usar comprimidos solubles o líquido oral, ¿está permitido?

Sí. Si los centros no logran conseguir comprimidos solubles o líquido, los comprimidos de 2 mg se pueden disolver en 10 mL de agua. No hay obstáculo a la administración a través de una sonda nasogástrica de calibre fino¹.

¿La dexametasona intravenosa se debe administrar como bolo o como infusión?

Ambas opciones son aceptables; lo decide el médico responsable del tratamiento.

3 Prednisolona

3.1 Suministro inicial y reposición

La prednisolona será suministrada por el servicio de farmacia del centro mediante sus procedimientos locales. Podrá utilizarse la formulación disponible localmente.

3.2 Almacenamiento

Ver la ficha técnica para la formulación usada en el centro. No es necesario informar sobre desviaciones de temperatura. Siga los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) locales para gestionar las desviaciones de temperatura.

3.3 Dispensación

Las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia deben recibir prednisolona o hidrocortisona en lugar de dexametasona (si es necesario cambiar la vía de administración, estas pacientes pueden alternar entre prednisolona e hidrocortisona, pero la fecha de finalización del tratamiento debe

¹ Handbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes ISBN 9780857111623

mantenerse igual). El régimen es idéntico para **Aleatorización Parte I** (corticosteroides para gripe) y **Aleatorización Parte M** (corticosteroides para NAC):

Prednisolona administrada por vía oral o sonda de alimentación.

Duración 10 días, se suspenderá en el momento del alta hospitalaria si esta se produce antes

Dosis 40 mg

Frecuencia Una vez al día

3.4 Devoluciones y destrucción

Todo el stock no utilizado deberá ser eliminado de la forma habitual. No se necesitará la aprobación del promotor.

4 Hidrocortisona

4.1 Suministro inicial y reposición

La hidrocortisona será suministrada por el servicio de farmacia del centro mediante sus procedimientos locales. Podrá utilizarse la formulación disponible localmente.

4.2 Almacenamiento

Ver la ficha técnica para la formulación usada en el centro. No es necesario informar sobre desviaciones de temperatura. Siga los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) locales para gestionar las desviaciones de temperatura.

4.3 Dispensación

Las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia deben recibir prednisolona o hidrocortisona en lugar de dexametasona (si es necesario cambiar la vía de administración, estas pacientes pueden alternar entre prednisolona e hidrocortisona, pero la fecha de finalización del tratamiento debe mantenerse igual). El régimen es idéntico para **Aleatorización Parte I** (corticosteroides para gripe) y **Aleatorización Parte M** (corticosteroides para NAC):

Succinato sódico de hidrocortisona administrado por vía intravenosa.

Duración 10 días, se suspenderá en el momento del alta hospitalaria si esta se produce antes

Dosis 80 mg

Frecuencia Dos veces al día¹

4.4 Devoluciones y destrucción

Todo el stock no utilizado deberá ser eliminado de la forma habitual. No se necesitará la aprobación del promotor.

5 Oseltamivir

5.1 Suministro inicial y reposición

El oseltamivir será suministrado por el servicio de farmacia del centro mediante sus procedimientos locales. Podrá utilizarse la formulación disponible localmente.

¹Handbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes ISBN 9780857111623

5.2 Almacenamiento

Ver la ficha técnica para la formulación usada en el centro. No es necesario informar sobre desviaciones de temperatura. Siga los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) locales para gestionar las desviaciones de temperatura.

5.3 Dispensación

Oseltamivir administrado por vía oral o sonda de alimentación.

| | |
|-------------------|---|
| Duración | 5 días (10 días si el paciente está inmunodeprimido según criterio de su médico). |
| | Si se da el alta al participante antes de completar el tratamiento, se le debe proporcionar la medicación restante para que termine el tratamiento en casa. |
| Dosis | Participantes con un peso >40 kg 75 mg |
| | Participantes con un peso de 23 a 40 kg 60mg |
| Frecuencia | TFGe \geq 30 ml/min/1,73 m ² dos veces al día |
| | TFGe 10-29 ml/min/1,73 m ² una vez al día |
| | TFGe <10 ml/min/1,73 m ² dosis única el día 1 (incluidos inmunodeprimidos) |

Hay que tener en cuenta que el ajuste de dosis en relación con la función renal en RECOVERY difiere del de la ficha técnica, ya que se basa en la base de datos británica UK Renal Drug Database.

5.4 Devoluciones y destrucción

Todo el stock no utilizado deberá ser eliminado de la forma habitual. No se necesitará la aprobación del promotor.

5.5 Preguntas frecuentes

¿Hay vías parenterales disponibles?

No. Si un paciente no pudiese recibir oseltamivir por vía enteral, no existe alternativa dentro del ensayo. Si el equipo clínico desea continuar el tratamiento con un inhibidor de la neuraminidasa (NAI) parenteral (p. ej., zanamivir), esto se haría a su criterio y no formaría parte del protocolo del ensayo.

6 Baloxavir marboxil

Para participar en el brazo baloxavir marboxil, el equipo de farmacia debe incluir una o más personas delegadas por el Investigador Principal para la gestión del producto en investigación baloxavir marboxil en su centro. Las personas delegadas deben haber completado los módulos de “Farmacia” y “Tratamiento de la gripe”, ya sea (i) atendiendo a una sesión de formación del ensayo (presencial o en línea), o (ii) mediante la lectura de este mismo documento y de las diapositivas “Tratamiento de la gripe” a la que se pueden acceder a través de la página de formación correspondiente de cada país), y confirmando esto mediante la cumplimentación de los formularios de confirmación de formación en línea de los módulos “Farmacia” y “Tratamiento de la gripe”.

Un miembro delegado del equipo de farmacia puede permitir que miembros no delegados del equipo realicen algunas actividades del ensayo, como dispensar baloxavir marboxil, solicitar reposición o recibir envíos, siempre que tenga la certeza de que: (i) el miembro no delegado puede seguir de manera fiable las instrucciones contenidas en este documento, y (ii) el miembro no delegado estará realizando actividades similares a las que desempeña en su práctica profesional habitual.

Los documentos relacionados con baloxavir marboxil, incluyendo la declaración de persona cualificada, certificados GMP/MA, etiquetado (en todos los idiomas) y fotografías del envase están disponibles en "EU/Regulatory and Pharmacy documents" (www.recoverytrial.net/eu/regulatory-documents).

6.1 Suministro inicial y reposición

Baloxavir marboxil será facilitado gratuitamente por Roche. Está disponible en cajas de 2 comprimidos de 20 mg cada uno, etiquetadas como IMP.

El suministro inicial debería ser de 30 cajas. Antes de que el stock descienda a 10 cajas, realice una nueva solicitud de pedido enviando un correo electrónico al equipo del ensayo en Oxford (recoverytrial@ndph.ox.ac.uk) incluyendo la siguiente información:

- El nombre del centro
- La dirección de entrega
- El número de cajas solicitadas (el stock máximo debería ser de 30 cajas, pero consúltelo con el equipo del ensayo si esto genera problemas debido a una elevada tasa de inclusión).

El equipo del ensayo realizará los pedidos utilizando el sistema de distribución de ensayos clínicos de Roche (STRIDE), y se espera que las entregas lleguen dentro de los 5 días laborables siguientes a la realización del pedido, aunque en determinados períodos podría tardar más.

Recepción de los envíos

Los envíos se realizan a temperatura ambiente e incluyen un monitor de temperatura reutilizable con seguimiento de datos en tiempo real (registrar de datos Smart Sensor). Al recibirse el envío:

- 1) Verifica que el envío se encuentre intacto y completo
- 2) Localice:
 - i. El Smart Sensor
 - ii. El documento "Delivery Note/Consignment Request" (Albarán de entrega/Solicitud de envío)
 - iii. El documento "Receipt and Return handling instructions" (Instrucciones de recepción y devolución)

Las instrucciones de recepción y devolución están también disponibles en el sitio web (www.recoverytrial.net/eu/regulatory-documents).

- 3) Pare el Smart Sensor. Las instrucciones de recepción y devolución explican cómo realizar este procedimiento y cómo reconocer si la luz de alarma indica una desviación de temperatura. Si se ha producido una desviación de temperatura (la luz de alarma estará parpadeando), ponga el material en cuarentena y contacte al equipo del ensayo en Oxford (recoverytrial@ndph.ox.ac.uk) para recibir instrucciones. En las instrucciones, un código QR da acceso a un vídeo explicativo.



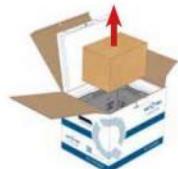
Receipt & Return handling instructions

ATTENTION! Please read the enclosed instructions or scan the QR code to view the explanatory video!

ACHTUNG! Bitte lesen Sie die beiliegende Anleitung oder scannen Sie den QR Code um das Erklärvideo anzusehen!

ATENCIÓN! Por favor, lea las instrucciones adjuntas o escanee el código QR para ver el video explicativo!

ATTENTION ! Veuillez lire les instructions ci-jointes ou scanner le code QR pour visionner la vidéo explicative!



www.va-q-tec.com/en/return-handling-instruction

Código QR con enlace a vídeo explicativo

Please contact in case of questions on:

Shipper and returns of shipper Tel +49 931 35942 – 1611 TempChainDE@va-Q-tec.com
Data logger: support@controlant.com (currently no phone support)
Any other topics with the shipment: Your Roche CRA or study contact

Receipt instructions

Step 1: Open the outer cardboard > Open the lid of the shipper > Remove the upper cold pack.



4) Registre los detalles de la recepción del envío en el albarán (Delivery Note), en el recuadro indicado más abajo.

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------------------------|--|--|-------------------|---|--------------------------------------|--|--|---------------------------|------|------|-----------|------|-----------|--|--|---|--|--|--|---|--|--|--|
| Ship to : | Delivery Note/Consignment Request | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Sender: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | DHL Life Science Hub on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Switzerland In der Au 9, 61197 Florstadt, DEU | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DHL Order No: | 9681426574 | DHL Shipment ID: | SID0004HTO | Goods Issue date: | 11-Jan-2024 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Consignment-No: | 2631 | Terms of Delivery: | Delivered At Place | Carrier ID: | DHLEXP | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Protocol: | | Incoterms 2020 | | Service Level : | CMX | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Site ID/No: | | | | IVRS: | ALMAC IXRS3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Investigator Name: | | | | | Phone: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Comment: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Shipper 1 of 2: Content of shipper with ID 101BC0004300105569 and data logger ID MJG6N03WF0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pos | Item Number | Description | (packaging Batch ID / Manufacturing Batch) | Ship QTY | Medication Numbers (only for blinded study materials) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0001 | | | | 3 | ND173375.ND190154, ND242971 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0002 | | | | 3 | ND128406.ND153509, ND783134 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Scan QR-Code to access temperature report or go to https://roche-clinical.reports.controlant.com | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <tr> <td colspan="3">For receiving site/pharmacy use only</td> </tr> <tr> <td>Acknowledgment of receipt</td> <td>Date</td> <td>Time</td> <td>Time zone</td> </tr> <tr> <td>Name</td> <td colspan="3">Signature</td> </tr> <tr> <td colspan="4">The medication packs listed above were received in good order without any noted temperature deviations. Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> If no, please enter below "temp excursion record" number of damaged or missing packs as applicable.</td> </tr> <tr> <td colspan="4">If applicable, please call/connect to the IVRS to acknowledge receipt of this shipment immediately.</td> </tr> </table> | | | | | | For receiving site/pharmacy use only | | | Acknowledgment of receipt | Date | Time | Time zone | Name | Signature | | | The medication packs listed above were received in good order without any noted temperature deviations. Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> If no, please enter below "temp excursion record" number of damaged or missing packs as applicable. | | | | If applicable, please call/connect to the IVRS to acknowledge receipt of this shipment immediately. | | | |
| For receiving site/pharmacy use only | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Acknowledgment of receipt | Date | Time | Time zone | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Name | Signature | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| The medication packs listed above were received in good order without any noted temperature deviations. Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> If no, please enter below "temp excursion record" number of damaged or missing packs as applicable. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| If applicable, please call/connect to the IVRS to acknowledge receipt of this shipment immediately. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ORIGINAL Page 2 of 2 11-Jan-2024 13:52 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Código QR para descargar el informe de temperatura

Recuadro para registrar los datos de la recepción del envío

5) Escanee el código QR incluido en el albarán de entrega para descargar el informe de temperatura. Debe conservarse una copia del informe de temperatura y del albarán en el Archivo del Investigador del centro, ya sea en formato electrónico o en papel, según la práctica local. Si fuese necesario, el informe de temperatura también puede obtenerse enviando un correo electrónico al equipo del

Oxford. Tenga en cuenta que las instrucciones pueden indicar "record the shipment in IxRS (as applicable)" (registrar el envío en IxRS (si aplica)), sin embargo, este sistema no se utilizará para los envíos del estudio RECOVERY.

6) Siga las instrucciones de recepción y devolución para preparar la caja para el transporte y el Smart Sensor para su devolución.

6.2 Almacenamiento

Almacenar a temperatura ambiente (15-30 °C). No se requiere una monitorización específica de la temperatura una vez que el material haya sido recibido por el equipo de farmacia. Puede hacerse siguiendo la práctica habitual (el material es equivalente al baloxavir marboxil comercial, que no tiene requisitos especiales de almacenamiento en cuanto a temperatura). Si se detecta algún problema en las condiciones de almacenamiento, ponga la medicación en cuarentena e informe al equipo Oxford tal y como se indica más arriba.

Todos los centros deben asegurar una separación clara entre el stock destinado a este ensayo clínico y el stock general del hospital para pacientes con gripe o el stock utilizado en otros ensayos clínicos.

6.3 Dispensación

Dos dosis de baloxavir marboxil, administrado por vía oral o sonda de alimentación. La primera dosis se administrará el día 1 y la segunda el día 4. El tratamiento deberá iniciarse lo antes posible tras la aleatorización del paciente, procurando que el retraso no supere las 6 horas. Este régimen de dos dosis se basa en evidencia procedente de un ensayo previo en pacientes hospitalizados y difiere del régimen de dosis única autorizado para la gripe no complicada.

Si el paciente es dado de alta antes de completar el tratamiento, se le deberá proporcionar la segunda dosis para que la tome en su domicilio. Deberá quedar registrado en el formulario de seguimiento si se dio o no la segunda dosis, el equipo del centro no necesitará documentar si el paciente tomó o no la segunda dosis tras el alta.

La dosificación de baloxavir marboxil depende del peso del paciente:

| | |
|----------------|---|
| <40kg | No son elegibles para la comparación con baloxavir marboxil |
| 40 kg a <80 kg | Baloxavir marboxil 40 mg el día 1 y el día 4 |
| ≥80 kg | Baloxavir marboxil 80 mg el día 1 y el día 4 |

No se necesita un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal.

1) Compruebe que el IMP no haya superado su fecha de caducidad.

2) La siguiente información debe incluirse en la primera página de los cuadernillos de etiquetas de la caja y el blíster en los espacios correspondientes:

- "N.º pac" (puede ser el ID del participante en el estudio RECOVERY o un número de historia clínica).
- "Investigador" (nombre del Investigador Principal del centro, solo en la caja)
- "Fecha de dispensación" o "Fecha de administración" (escriba la fecha de dispensación en ambos, ya que es también la fecha de administración prevista).

MV45225 / RECOVERY
Blister with 2 film-coated tablets baloxavir marboxil
20 mg
(1) Batch no.: 0199999999
(2) Expiry date: 31.12.2999
(3) Pat.no.: _____
(4) Investigator: _____
(5) Administration date: _____

Caja

MV45225 / RECOVERY Trial
2 film-coated tablets baloxavir marboxil 20 mg
@T
02E
C=0
MS
=30
(1) Batch no.: 0199999999
(2) Expiry date: 31.12.2999
(3) For expiry date updates see outer container.
(4) Pat.no.: _____
(5) Dispensing date: _____

Blíster

3) Las instrucciones para la segunda dosis deberán escribirse, en el idioma local, en el etiquetado de la caja. El etiquetado incluye espacios destinados a escribir las instrucciones para la segunda dosis:

Blister with 2 film-coated tablets baloxavir marboxil 20 mg
For oral use.
Take as directed by your doctor.
(1) Batch no.
(2) Expiry date
(3) Pat.no.
(4) Investigator
(5) Dispensing date
Store at 15°C - 30°C. If completing the course at home, take _____ baloxavir marboxil tablets (from _____ box(es)), as a single dose on _____. Keep blister in outer carton. Keep out of reach of children. Return empty packaging and unused products. For clinical trial use only.
University of Oxford (CTSU), Old Road Campus, Roosevelt Drive, Oxford, OX3 7LF, UK, Tel +44 800 138 5451
Manufacturer: Shionogi Pharma CO., LTD., Settsu, Osaka 566-0022, Japan

Por ejemplo, la etiqueta se completaría de la siguiente forma para un paciente aleatorizado el 28/11/2025 (día 1):

- **Si el paciente pesa <80 kg** “Si completa el tratamiento en casa, tome 2 comprimidos de baloxavir marboxil (de 1 caja/s), como dosis única el 1/12/2025”
- **Si el paciente pesa ≥80 kg** “Si completa el tratamiento en casa, tome 4 comprimidos de baloxavir marboxil (de 2 caja/s), como dosis única el 1/12/2025”

La segunda dosis debe dispensarse junto con la primera siempre que sea posible, de manera que el paciente tenga el tratamiento completo. No debe permitirse que la dispensación retrase el alta hospitalaria, ya que esto podría introducir sesgos en los resultados del ensayo sobre la duración de la estancia hospitalaria.

Se debe llevar un registro de las entregas, el uso y el inventario de baloxavir marboxil, de conformidad con los procedimientos habituales de farmacia para la gestión de medicamentos. En el sitio web del ensayo (www.recoverytrial.net/eu/regulatory-documents) están disponibles ejemplos de registros de contabilidad (accountability logs) de baloxavir marboxil con la información mínima requerida, no obstante los centros pueden optar por utilizar sus propios métodos locales.

6.4 Devoluciones y destrucción

Cualquier stock restante al final del ensayo debe ser destruido de acuerdo con los procedimientos locales de farmacia. No se requiere aprobación del promotor antes de la destrucción, pero se deberá informar con posterioridad de que todo el baloxavir marboxil restante del ensayo ha sido destruido vía email través del correo electrónico recoverytrial@ndph.ox.ac.uk.

6.5 Retirada, reclamaciones o uso de medicamento en investigación caducado

En caso de una retirada del producto, el equipo en Oxford mandará un correo electrónico al IP y a la persona de contacto de farmacia para pedirles que pongan el material en cuarentena inmediatamente y confirmen que se han tomado estas medidas. Tras ello nos encargaremos de organizar la recogida del material.

En caso de cualquier problema relacionado con el medicamento en investigación, reclamaciones o el uso de medicamento en investigación caducado, póngase en contacto con el equipo en Oxford (recoverytrial@ndph.ox.ac.uk).

6.6 Preguntas frecuentes

Consulte también la hoja de intervención de baloxavir marboxil www.recoverytrial.net/eu

¿Se pueden partir o triturar los comprimidos de baloxavir marboxil para pacientes con dificultades para tragar o que usan una sonda de alimentación?

Los comprimidos no deben triturarse ni partirse. Si se administran a través de una sonda de alimentación, los comprimidos pueden disolverse en 100 mL de agua. Aunque los datos internos de la compañía sobre la dispersión de los comprimidos no se han probado específicamente para administración enteral, la suspensión de baloxavir marboxil está autorizada en los EE. UU. para administración a través de sonda de alimentación enteral, lo que sugiere que no es probable que la interacción del medicamento con la sonda cause problemas. Dado que la suspensión autorizada de baloxavir marboxil 2 mg/mL es bioequivalente al comprimido de baloxavir marboxil y tiene una formulación de suspensión sencilla (excipientes: dióxido de silicio no coloidal, hipromelosa, maltitol, manitol, povidona K25, cloruro sódico, aroma de fresa, sucralosa y talco), es probable que la administración de una suspensión a partir de comprimidos tenga un impacto mínimo sobre la biodisponibilidad.

Para pacientes que no puedan tragar comprimidos y no tengan sonda de alimentación, los comprimidos pueden disolverse en 100 mL de agua. No obstante, esto no se debe mezclar con otros productos para mejorar el sabor o alterar la consistencia (por ejemplo, espesantes).

¿Cómo deben tomarse los comprimidos?

Los comprimidos deben ingerirse enteros, con o sin alimentos. Baloxavir marboxil no debe tomarse junto con productos que contengan cationes polivalentes, como laxantes, antiácidos o suplementos orales que contengan hierro, zinc, selenio, calcio o magnesio.

¿Los comprimidos contienen lactosa?

Sí, los comprimidos contienen lactosa como excipiente, por lo que los pacientes con intolerancia a la lactosa no deben ser aleatorizados en el brazo baloxavir marboxil.

Mi paciente está embarazada o en periodo de lactancia, ¿puede seguir el tratamiento con baloxavir marboxil?

No, las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia no pueden ser aleatorizadas en el brazo baloxavir marboxil en la UE.

7 Historial de versiones

| Versión | Fecha de publicación | Autor | Descripción |
|---------|----------------------|--------------------------|---|
| 1.0 | 08-02-2024 | Leon Peto | Primera versión |
| 2.0 | 22-10-2025 | Vanessa Tobert/Leon Peto | Inclusión de baloxavir marboxil |
| 2.1 | 12-11-2025 | Vanessa Tobert | Pequeño ajuste en la redacción de la sección de baloxavir |