



Briefing farmacêutico da UE sobre o RECOVERY

(baseado no protocolo central V28.0 2025-06-30 e no anexo específico para a região da UE V2.0 2025-06-30)

Índice

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Introdução | 2 |
| 2 | Dexametasona | 3 |
| 2.1 | Fornecimento inicial e reposição | 3 |
| 2.2 | Armazenamento | 3 |
| 2.3 | Dispensa..... | 3 |
| 2.4 | Devoluções e destruição | 4 |
| 2.5 | Perguntas frequentes | 4 |
| 3 | Prednisolona | 4 |
| 3.1 | Fornecimento inicial e reposição | 4 |
| 3.2 | Armazenamento | 4 |
| 3.3 | Dispensa..... | 4 |
| 3.4 | Devoluções e destruição | 5 |
| 4 | Hidrocortisona..... | 5 |
| 4.1 | Fornecimento inicial e reposição | 5 |
| 4.2 | Armazenamento | 5 |
| 4.3 | Dispensa..... | 5 |
| 4.4 | Devoluções e destruição | 5 |
| 5 | Oseltamivir..... | 5 |
| 5.1 | Fornecimento inicial e reposição | 5 |
| 5.2 | Armazenamento | 5 |
| 5.3 | Dispensa..... | 5 |
| 5.4 | Devoluções e destruição | 6 |
| 5.5 | Perguntas frequentes | 6 |
| 6 | Baloxavir marboxil..... | 6 |
| 6.1 | Fornecimento inicial e reposição | 6 |
| 6.2 | Armazenamento | 9 |
| 6.3 | Dispensa..... | 9 |
| 6.4 | Devoluções e destruição | 10 |
| 6.5 | Recolhas, reclamações ou utilização de ME fora de prazo | 11 |
| 6.6 | Perguntas frequentes | 11 |
| 7 | Histórico de versões | 12 |

1 Introdução

O RECOVERY é um ensaio de plataforma, sem ocultação, que avalia tratamentos para doentes hospitalizados com gripe ou pneumonia adquirida na comunidade (PAC) causada por outros agentes patogénicos. Já foram avaliados vários tratamentos anteriores no RECOVERY e os medicamentos experimentais (ME) em avaliação na UE são apresentados na tabela abaixo (comparações de tratamento "G", "H", "I" e "M" do protocolo central). Os ME para as comparações com oseltamivir e corticosteroides são fornecidos, rotulados e contabilizados como se fossem administrados no âmbito da prática de rotina, sem quaisquer procedimentos específicos do ensaio. O baloxavir marboxil específico do ensaio é fornecido aos centros através da rede de distribuição da Roche. As prescrições de todos os ME do ensaio devem ser feitas da mesma forma que para a prática de rotina, sem documentação adicional (exceto se houver um requisito local nesse sentido). Consoante os requisitos locais, o ME do ensaio pode ter de ser prescrito por um médico especificamente delegado para o efeito ou pode ser aceitável que qualquer médico assistente o prescreva (isto pode ser confirmado com o investigador principal do centro). Apenas adultos (com idade ≥ 18 anos) são elegíveis na UE.

Tabela 1: ME no RECOVERY

| Medicamento | Formulação | Origem | Treino e delegação específicas do ME ¹ | Obrigatoriedade e de formulário de contabilização específico do ensaio | Rotulagem específica do ensaio |
|---|---|---|---|--|--------------------------------|
| Aleatorização Parte G (comparação com baloxavir marboxil – doentes com gripe) | | | | | |
| Baloxavir marboxil | Comprimido oral | Stock específico do ensaio da Roche | Sim | Não ² (contabilização como na prática de rotina) | Sim |
| Aleatorização Parte H (comparação com oseltamivir – doentes com gripe) | | | | | |
| Oseltamivir | Cápsula oral, suspensão oral | Stock da farmácia hospitalar utilizado na prática de rotina | Não | Não (contabilização como na prática de rotina) | Não |
| Aleatorização Parte I (comparação com corticosteroides – doentes com gripe) | | | | | |
| Dexametasona | Comprimido oral, suspensão oral, ampolas intravenosas | Stock da farmácia hospitalar utilizado na prática de rotina | Não | Não (contabilização como na prática de rotina) | Não |
| Prednisolona (alternativa para mulheres grávidas/lactantes) | Comprimidos orais, suspensão oral | Stock da farmácia hospitalar utilizado na prática de rotina | Não | Não (contabilização como na prática de rotina) | Não |
| Hidrocortisona (alternativa para mulheres grávidas/lactantes) | Ampolas intravenosas | Stock da farmácia hospitalar utilizado na prática de rotina | Não | Não (contabilização como na prática de rotina) | Não |
| Aleatorização Parte M (comparação com corticosteroides – doentes com pneumonia adquirida na comunidade) | | | | | |
| Dexametasona | Comprimido oral, suspensão oral, ampolas intravenosas | Stock da farmácia hospitalar utilizado na prática de rotina | Não | Não (contabilização como na prática de rotina) | Não |
| Prednisolona (alternativa para mulheres grávidas/lactantes) | Comprimidos orais, suspensão oral | Stock da farmácia hospitalar utilizado na prática de rotina | Não | Não (contabilização como na prática de rotina) | Não |

| | | | | | |
|---|----------------------|---|-----|--|-----|
| Hidrocortisona (alternativa para mulheres grávidas/lactantes) | Ampolas intravenosas | Stock da farmácia hospitalar utilizado na prática de rotina | Não | Não (contabilização como na prática de rotina) | Não |
|---|----------------------|---|-----|--|-----|

¹ Obrigatórias para, pelo menos, um membro da equipa de farmácia.

² Deve ser mantido um registo de entregas, utilização e inventário do ME, de acordo com os procedimentos habituais da farmácia para a gestão de medicamentos. Serão fornecidos exemplos de formulários de contabilização para baloxavir marboxil com a informação mínima exigida, mas os centros podem optar por utilizar os seus próprios métodos locais.

Em cada comparação, os doentes são atribuídos aleatoriamente, numa proporção de 1:1, ao tratamento do ensaio ou à prática de rotina sem esse tratamento. Os participantes podem ser atribuídos a mais de um tratamento do ensaio se entrarem em mais de uma comparação (por exemplo, doentes com gripe poderão ser atribuídos de modo a receber baloxavir marboxil, oseltamivir e corticosteroides se participarem em todas as três comparações). Se os participantes forem atribuídos à prática de rotina, não é necessária prescrição (não há placebo). Todos os tratamentos do ensaio devem ser iniciados o mais rapidamente possível após a aleatorização, procurando que o atraso não exceda 6 horas.

Exemplos de RCM para os ME estão disponíveis no website do ensaio (www.recoverytrial.net/eu/regulatory-documents), que fornecem a Informação de Referência de Segurança do ensaio (secção 4.8 do RCM). Para obter informações específicas sobre os ME fornecidos localmente (por exemplo, armazenamento, excipientes, validade), consulte o RCM relevante para essa formulação.

2 Dexametasona

2.1 Fornecimento inicial e reposição

A dexametasona será obtida pela equipa local de aquisições da farmácia através dos procedimentos padrão. Pode ser utilizada a formulação disponível localmente.

2.2 Armazenamento

Consulte o RCM da formulação utilizada no centro. Não é necessário comunicar desvios de temperatura à equipa responsável pelo ensaio. Siga os procedimentos operacionais normalizados (PON) locais para gerir desvios de temperatura.

2.3 Dispensa

O regime é idêntico para a **Aleatorização Parte I** (corticosteroides para gripe) e para a **Aleatorização Parte M** (corticosteroides para PAC):

Dexametasona administrada por via oral, sonda de alimentação ou via intravenosa.

Duração 10 dias, interrompida no momento da alta hospitalar caso esta ocorra antes

Dose 6 mg

Frequência Uma vez por dia

Nota: deve ser utilizado um corticosteroide alternativo com menor exposição fetal/infantil em mulheres grávidas ou lactantes (pode ser prednisolona por via oral ou hidrocortisona por via intravenosa, conforme descrito abaixo).

2.4 Devoluções e destruição

Qualquer stock não utilizado deve ser eliminado da forma habitual. Não é necessária aprovação do promotor.

2.5 Perguntas frequentes

Como deve ser prescrita a dexametasona, dado que existem diferentes sais disponíveis?

Deve ser prescrita como dexametasona base

A dose de dexametasona é a mesma para administração oral e intravenosa, apesar das diferenças na biodisponibilidade?

Sim, a dose será a mesma da base tanto para a via intravenosa como para a via oral.

Como deve ser tomada a dose oral?

A dexametasona deve idealmente ser tomada com alimentos ou após as refeições para minimizar a irritação do trato gastrointestinal.

A nossa prática hospitalar de rotina é dissolver comprimidos de 2 mg de dexametasona em vez de utilizar comprimidos dispersíveis ou solução oral. Isto é permitido?

Sim. Se os centros não conseguirem obter os comprimidos dispersíveis ou a solução oral, os comprimidos de 2 mg podem ser dissolvidos em 10 ml de água. Não há qualquer problema em administrar esta preparação através de uma sonda nasogástrica de lúmen fino¹.

A dexametasona intravenosa deve ser administrada em bólus intravenoso ou em perfusão?

Qualquer uma das opções é aceitável; o médico responsável pode decidir.

3 Prednisolona

3.1 Fornecimento inicial e reposição

A prednisolona será obtida pela equipa local de aquisições da farmácia através dos procedimentos padrão. Pode ser utilizada a formulação disponível localmente.

3.2 Armazenamento

Consulte o RCM da formulação utilizada no centro. Não é necessário comunicar desvios de temperatura à equipa responsável pelo ensaio. Siga os PON locais para gerir desvios de temperatura.

3.3 Dispensa

As mulheres grávidas ou lactantes devem receber prednisolona ou hidrocortisona em vez de dexametasona (se for necessário alterar a via de administração, as mulheres podem alternar entre prednisolona e hidrocortisona, mas a data de fim do tratamento deve manter-se). O regime é idêntico para a **Aleatorização Parte I** (corticosteroides para gripe) e para a **Aleatorização Parte M** (corticosteroides para PAC):

Prednisolona administrada por via oral ou por sonda de alimentação.

Duração 10 dias, interrompida no momento da alta hospitalar caso esta ocorra antes

Dose 40 mg

Frequência Uma vez por dia

¹ Handbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes ISBN 9780857111623

3.4 Devoluções e destruição

Qualquer stock não utilizado deve ser eliminado da forma habitual. Não é necessária aprovação do promotor.

4 Hidrocortisona

4.1 Fornecimento inicial e reposição

A hidrocortisona será obtida pela equipa local de aquisições da farmácia através dos procedimentos padrão. Pode ser utilizada a formulação disponível localmente.

4.2 Armazenamento

Consulte o RCM da formulação utilizada no centro. Não é necessário comunicar desvios de temperatura à equipa responsável pelo ensaio. Siga os PON locais para gerir desvios de temperatura.

4.3 Dispensa

As mulheres grávidas ou lactantes devem receber prednisolona ou hidrocortisona em vez de dexametasona (se for necessário alterar a via de administração, as mulheres podem alternar entre prednisolona e hidrocortisona, mas a data de fim do tratamento deve manter-se). O regime é idêntico para a **Aleatorização Parte I** (corticosteroides para gripe) e para a **Aleatorização Parte M** (corticosteroides para PAC):

Succinato sódico de hidrocortisona administrado por via intravenosa.

Duração 10 dias, interrompida no momento da alta hospitalar caso esta ocorra antes

Dose 80 mg

Frequência Duas vezes por dia

4.4 Devoluções e destruição

Qualquer stock não utilizado deve ser eliminado da forma habitual. Não é necessária aprovação do promotor.

5 Oseltamivir

5.1 Fornecimento inicial e reposição

O oseltamivir será obtido pela equipa local de aquisições da farmácia através dos procedimentos padrão. Pode ser utilizada a formulação disponível localmente.

5.2 Armazenamento

Consulte o RCM da formulação utilizada no centro. Não é necessário comunicar desvios de temperatura à equipa responsável pelo ensaio. Siga os PON locais para gerir desvios de temperatura.

5.3 Dispensa

Oseltamivir administrado por via oral ou por sonda de alimentação.

Duração 5 dias (10 dias se o doente for imunocomprometido na opinião do médico). Se o participante receber alta hospitalar antes de concluir o tratamento, deverá receber medicação para terminar o tratamento em casa.

| | | |
|-------------------|---|--|
| Dose | Participantes com peso >40 kg | 75 mg |
| | Participantes com peso entre 23 e 40 kg | 60 mg |
| Frequência | TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m ² | duas vezes por dia |
| | TFGe 10-29 ml/min/1,73 m ² | uma vez por dia |
| | TFGe <10 ml/min/1,73 m ² | dose única no dia 1 (incluindo imunocomprometidos) |

Nota: o ajuste do doseamento em caso de insuficiência renal no RECOVERY é diferente do RCM, uma vez que se baseia no regime da Renal Drug Database do Reino Unido.

5.4 Devoluções e destruição

Qualquer stock não utilizado deve ser eliminado da forma habitual. Não é necessária aprovação do promotor.

5.5 Perguntas frequentes

Estão disponíveis vias parentéricas?

Não. Se um doente ficar impossibilitado de tomar oseltamivir por via entérica, não existem alternativas no ensaio. Caso a equipa clínica pretenda continuar o tratamento com um NAI parentérico (por exemplo, zanamivir), tal será feito ao seu critério e não faz parte do protocolo do ensaio.

6 Baloxavir marboxil

Para participar na comparação com baloxavir marboxil, a equipa de farmácia deve incluir uma ou mais pessoas com responsabilidade delegada pelo investigador principal para a gestão do baloxavir marboxil no seu centro. As pessoas delegadas devem ter concluído os módulos "Farmácia" e "Tratamentos da Gripe", seja (i) participando numa sessão relevante de treino sobre o ensaio (presencialmente ou online), ou (ii) realizando um treino autónomo através da leitura deste documento e dos diapositivos do módulo "Tratamentos da Gripe" (disponíveis na página Web de formação do país correspondente) e confirmando este facto através do preenchimento dos formulários de confirmação de formação online para os módulos "Farmácia" e "Tratamentos da Gripe".

Um membro delegado da equipa de farmácia pode permitir que membros não delegados da equipa realizem algumas atividades do ensaio, como dispensar baloxavir marboxil, solicitar o reabastecimento ou receber expedições, se estiver convencido de que: (i) o membro não delegado é capaz de seguir as instruções deste documento de forma fiável e (ii) o membro não delegado realizará atividades semelhantes às que realiza na sua atividade profissional habitual.

Os documentos relativos ao baloxavir marboxil, incluindo a declaração da pessoa qualificada, os certificados de BPF/autorização de fabrico, a rotulagem (em todos os idiomas) e imagens da embalagem, estão disponíveis no website, na página "EU Regulatory and Pharmacy documents" (www.recoverytrial.net/eu/regulatory-documents).

6.1 Fornecimento inicial e reposição

O baloxavir marboxil é fornecido gratuitamente pela Roche. Está disponível em embalagens de 2 comprimidos de 20 mg, rotuladas como ME para ensaios clínicos.

O fornecimento inicial deve ser de 30 embalagens. Antes que o stock diminua para 10 embalagens, solicite a reposição enviando um e-mail para a equipa do ensaio de Oxford através do endereço recoverytrial@ndph.ox.ac.uk, indicando as seguintes informações:

- O nome do seu centro
- O endereço do hospital para entrega
- O número de embalagens necessárias (o stock máximo armazenado deve ser de 30 embalagens; no entanto, se tal for problemático devido a um número elevado de participantes, fale com a equipa responsável pelo ensaio)

A equipa responsável pelo ensaio fará as encomendas utilizando o sistema de distribuição para ensaios clínicos da Roche (STRIDE) e o prazo previsto de entrega é de 5 dias úteis após a realização da encomenda, embora este prazo possa prolongar-se em determinadas ocasiões.

Receção de expedições

As expedições são enviadas à temperatura ambiente e incluem um monitor de temperatura reutilizável baseado na nuvem com monitorização de dados em tempo real (registador de dados Smart Sensor). Aquando da receção da expedição:


1) Verifique se a expedição parece intacta e completa

2) Localize:

- i. O Smart Sensor
- ii. O documento "Nota de entrega/Pedido de remessa"
- iii. O documento "Instruções de receção e devolução"

As Instruções de receção e devolução também estão disponíveis no website (www.recoverytrial.net/eu/regulatory-documents).

3) Pare o Smart Sensor. As Instruções de receção e devolução explicam como o fazer e como reconhecer se a luz de alarme indica um desvio de temperatura. Caso tenha ocorrido um desvio de temperatura (a luz de alarme pisca), coloque o material em quarentena e contacte a equipa do ensaio de Oxford (recoverytrial@ndph.ox.ac.uk) para obter orientações. As instruções incluem um código QR para aceder a um 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 video explicative!



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







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.



Código QR com ligação ao vídeo explicativo


4) Registe os dados da receção da expedição na Nota de entrega, no campo indicado abaixo.

Ship to :

Phone: Fax:

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

Consignment-No: 2631

Protocol:

Site ID/No:

Investigator Name:

Comment:

DHL Shipment ID: SID0004HTO

Terms of Delivery: Delivered At Place

Incoterms 2020

Goods Issue date: 11-Jan-2024


Carrier ID: DHLEXP

Service Level : CMX

IVRS: ALMAC IXRS3

Phone:

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) | Temperature report |
|------|-------------|-------------|--|----------|---|---|
| 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>

Gross Weight (Kg) 20.098

Net Weight (Kg) 0.678

V19.0

For receiving site/pharmacy use only

| Acknowledgment of receipt | | Time | | Time zone | |
|---------------------------|--|-----------|--|-----------|--|
| Name | | Signature | | | |

The medication packs listed above were received in good order. Yes ☐ No ☐
 without any noted temperature deviations.
 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 transferir o relatório de temperatura

Campo para registar os dados da receção da expedição

5) Digitalize o código QR da Nota de entrega para transferir o relatório de temperatura. Deve ser guardada uma cópia do relatório de temperatura e da Nota de entrega no Dossier do Investigador (podem ser conservadas cópias eletrónicas ou físicas, de acordo com a preferência local). O relatório de temperatura também pode ser obtido enviando um e-mail para a equipa responsável pelo

ensaio, se necessário. Nota: as instruções podem indicar "registre a expedição em IxRS (conforme aplicável)", mas este sistema não é utilizado para as expedições do RECOVERY.

6) Siga as Instruções de receção e devolução para preparar o expedidor e o Smart Sensor para a devolução.

6.2 Armazenamento

Armazenar à temperatura ambiente (15-30 °C). Não é necessária qualquer monitorização de temperatura específica para o ensaio após a receção do material pela farmácia, podendo esta ser realizada de acordo com as práticas habituais da farmácia (o material é equivalente ao baloxavir marboxil comercial, que não possui requisitos de temperatura de armazenamento). Caso seja identificado algum problema nas condições de armazenamento do material, coloque-o em quarentena e notifique a equipa responsável pelo ensaio, conforme indicado acima.

Todos os centros devem garantir uma separação clara no armazenamento entre o stock destinado a este estudo e o stock geral do hospital para doentes com gripe ou o stock utilizado para outros ensaios clínicos.

6.3 Dispensa

Duas doses de baloxavir marboxil, administrado por via oral ou por sonda de alimentação. A primeira dose deve ser administrada no dia 1 e a segunda dose no dia 4. O tratamento deve ser iniciado o mais rapidamente possível após a aleatorização do doente, procurando que o atraso não exceda 6 horas. Este regime de duas doses baseia-se em evidências de um ensaio anterior realizado com doentes hospitalizados e difere do regime de dose única aprovado para gripe não complicada.

Se o doente receber alta hospitalar antes de concluir o tratamento, deverá receber a 2.^a dose para tomar em casa. O formulário de seguimento do ensaio documentará se tal aconteceu ou não, mas as equipas do centro não precisam de registar se a 2.^a dose foi ou não efetivamente tomada pelo doente após a alta hospitalar.

A dose de baloxavir marboxil depende do peso do doente:

| | |
|----------------|---|
| <40 kg | Não elegível para a comparação com baloxavir marboxil |
| 40 kg a <80 kg | 40 mg de baloxavir marboxil no dia 1 e no dia 4 |
| ≥80 kg | 80 mg de baloxavir marboxil no dia 1 e no dia 4 |

Não é necessário qualquer ajuste para doentes com insuficiência renal.

1) Verifique se o ME não ultrapassou a respetiva data de validade.

2) As seguintes informações devem ser escritas na primeira página dos folhetos do rótulo da caixa e do blister, nos espaços disponibilizados:

- "N.º do en." (pode ser a ID de participante no RECOVERY ou um número do hospital local)
- "Investigador" (nome do investigador principal do centro, apenas na caixa)
- "Data de dispensa" ou "Data de administração" (escreva a data de dispensa em ambos os casos, uma vez que esta é também a data de administração 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: _____

Caixa

**MV45225 / RECOVERY Trial
2 film-coated tablets baloxavir
marboxil 20 mg**

- (1) Batch no.: 0199999999
(2) Expiry date: 31.12.2999
(3) For expiry date updates see outer container.
(4) Pat.no.: _____
(5) Dispensing date: _____

Blister

3) As instruções para a segunda dose devem ser escritas na página do folheto do rótulo da caixa, no idioma correspondente. O rótulo inclui espaços para escrever instruções para a segunda dose:

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 exemplo, o rótulo seria preenchido da seguinte forma para um doente aleatorizado em 28/11/2025 (dia 1):

- **Se o doente pesar <80 kg** "Se terminar o tratamento em casa, tome 2 comprimidos de baloxavir marboxil (de 1 caixa(s)), numa dose única, em 1/12/2025 "
- **Se o doente pesar ≥ 80 kg** "Se terminar o tratamento em casa, tome 4 comprimidos de baloxavir marboxil (de 2 caixa(s)), numa dose única, em 1/12/2025 "

Se possível, a segunda dose deve ser dispensada com a primeira, de modo que o tratamento completo seja mantido na ala do hospital com o doente. Não permita que a dispensa atrase a alta hospitalar, pois tal pode enviesar os resultados do ensaio relativamente à duração do internamento hospitalar.

Deve ser mantido um registo de entregas, utilização e inventário do baloxavir marboxil, de acordo com os procedimentos habituais da farmácia para a gestão de medicamentos. Estão disponíveis exemplos de formulários de contabilização para o baloxavir marboxil com as informações mínimas necessárias no website do ensaio (www.recoverytrial.net/eu/regulatory-documents), mas os centros podem optar por utilizar os seus próprios métodos locais.

6.4 Devoluções e destruição

Qualquer stock remanescente no final do ensaio deve ser eliminado de acordo com os procedimentos da farmácia local. Não é necessária a aprovação do promotor antes da destruição, mas o promotor deve ser informado posteriormente de que todo o baloxavir marboxil restante do ensaio foi destruído (e-mail recoverytrial@ndph.ox.ac.uk).

6.5 Recolhas, reclamações ou utilização de ME fora de prazo

Em caso de recolha, a equipa do ensaio de Oxford enviará um e-mail ao investigador principal e ao contacto da farmácia a pedir que coloquem o material em quarentena imediatamente e confirmem as medidas tomadas. Em seguida, providenciaremos a recolha do material.

Em caso de quaisquer problemas relacionados com o ME, reclamações ou utilização de ME fora do prazo, contacte a equipa do ensaio de Oxford (recoverytrial@ndph.ox.ac.uk).

6.6 Perguntas frequentes

Consulte também a folha de intervenção do baloxavir marboxil www.recoverytrial.net/eu

Os comprimidos de baloxavir marboxil podem ser cortados ou triturados para doentes com dificuldade de deglutição ou que utilizam sonda de alimentação?

Os comprimidos **não** devem ser triturados nem partidos. Se a administração for realizada por sonda de alimentação, os comprimidos podem ser dissolvidos em 100 ml de água. Embora os dados internos da empresa sobre a dispersão do comprimido não tenham sido testados para administração entérica, a suspensão de baloxavir marboxil está aprovada nos EUA para administração por sonda de alimentação entérica, o que sugere que é pouco provável que a interação do medicamento com a sonda represente um problema. Considerando que a suspensão de 2 mg/l de baloxavir marboxil aprovada é bioequivalente ao comprimido de baloxavir marboxil e que a suspensão é uma formulação simples (excipientes: dióxido de silício não coloidal, hipromelose, maltitol, manitol, povidona K25, cloreto de sódio, aroma de morango, sucralose e talco), a administração da suspensão do comprimido disperso provavelmente terá um impacto mínimo na biodisponibilidade.

Para os doentes que não conseguem engolir comprimidos e que não utilizam sonda de alimentação, os comprimidos podem ser dissolvidos em 100 ml de água. No entanto, esta solução não pode ser misturada com nenhuma substância para melhorar o sabor ou alterar a consistência (por exemplo, um espessante).

Como devem ser tomados os comprimidos?

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, com ou sem alimentos. O baloxavir marboxil não deve ser tomado com produtos que contenham catiões polivalentes, como laxantes, antiácidos ou suplementos orais que contenham ferro, zinco, selénio, cálcio ou magnésio.

Os comprimidos contêm lactose?

Sim, os comprimidos contêm lactose como excipiente, de modo que os doentes com intolerância à lactose não devem ser aleatorizados para a comparação com baloxavir marboxil.

A minha doente está grávida ou a amamentar. Pode ser tratada com baloxavir marboxil?

Não, as mulheres grávidas ou lactantes não podem ser aleatorizadas para a comparação com baloxavir marboxil na UE.

7 Histórico de versões

| Versão | Data de publicação | Autor | Descrição |
|--------|--------------------|--------------------------|--|
| 1.0 | 08/02/2024 | Leon Peto | Primeira versão |
| 2.0 | 22/10/2025 | Vanessa Tobert/Leon Peto | Adição do baloxavir marboxil |
| 2.1 | 12/11/2025 | Vanessa Tobert | Pequena atualização da redação na secção sobre o baloxavir |