

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti Dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Xofluza 20 mg film tablete

Xofluza 40 mg film tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Xofluza 20 mg

Jedna film tableta sadrži 20 mg baloksavir marboksila.

### Pomoćne supstance sa poznatim učinkom

Jedna film tableta sadrži 77,9 mg laktoze hidrata.

Za potpuni popis pomoćnih supstanci vidjeti Dio 6.1.

### Xofluza 40 mg

Jedna film tableta sadrži 40 mg baloksavir marboksila.


### Pomoćne supstance sa poznatim učinkom

Jedna film tableta sadrži 155,8 mg laktoze hidrata.

Za potpuni popis pomoćnih supstanci vidjeti Dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

### Xofluza 20 mg

Bijele do svjetložute, duguljaste filmom obložene tablete dužine približno 8,6 mm, s utisnutom oznakom „ 772“ s jedne strane i „20“ s druge strane.

### Xofluza 40 mg

Bijele do svjetložute, duguljaste filmom obložene tablete dužine približno 11,1 mm, s utisnutom oznakom „BXM40“ s jedne strane.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Liječenje gripe

Xofluza je indikovana za liječenje nekomplikovane gripe kod bolesnika u dobi od 12 ili više godina.

#### Profilaksa nakon izlaganja virusu gripe

Xofluza je indikovana za profilaksu nakon izlaganja virusu gripe kod osoba u dobi od 12 ili više godina.

Lijek Xofluza treba primijeniti u skladu sa službenim preporukama.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

#### *Liječenje gripe*

Treba uzeti samo jednu dozu baloksavir marboksila što je prije moguće u roku od 48 sati od pojave simptoma.

### *Profilaksa nakon izlaganja virusu gripe*

Treba uzeti samo jednu dozu baloksavir marboksila što je prije moguće u roku od 48 sati nakon bliskog kontakta s osobom za koju se zna ili sumnja da ima gripu (vidjeti Dio 5.1).

### *Odrasli i adolescenti (u dobi od $\geq 12$ godina)*

Preporučena oralna doza baloksavir marboksila zavisi od tjelesne mase, a prikazana je u Tablici 1.

**Tablica 1. Doziranje baloksavir marboksila prema tjelesnoj masi bolesnika**

Tjelesna masa bolesnika	Preporučena oralna doza
< 80 kg	Jednokratna doza od 40 mg, koja se uzima kao 1 tableta od 40 mg ILI 2 tablete od 20 mg
$\geq 80$ kg	Jednokratna doza od 80 mg, koja se uzima kao 2 tablete od 40 mg

Nema kliničkih podataka o primjeni višekratnih doza baloksavir marboksila za liječenje nekomplikovane gripe ili profilaksu nakon izlaganja virusu gripe unutar iste sezone gripe.

### Posebne populacije

#### *Osobe starije životne dobi ( $\geq 65$ godina)*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti Dio 5.2).

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti Dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrine funkcije (*Child-Pugh* stadij A ili B). Nisu ustanovljene sigurnost i djelotvornost baloksavir marboksila kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stadij C).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost baloksavir marboksila kod djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene.

### Način primjene

Peroralna primjena. Tablete treba uzeti s vodom.

Xofluza se može uzeti s hranom ili bez nje (vidjeti Dio 5.2).

Xofluza se ne smije uzimati s lijekovima koji sadrže polivalentne katjone, kao što su laksativi ili antacidi, kao ni s oralnim dodacima prehrani koji sadrže željezo, cink, selen, kalcijum ili magnezijum (vidjeti Dio 4.5).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u Dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

#### Nepodnošenje laktoze

Xofluza sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### Natrijum

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrijuma.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### Učinci drugih lijekova na baloksavir marboksil ili njegov aktivni metabolit baloksavir

Lijekovi koji sadrže polivalentne katjone mogli bi sniziti plazmatske koncentracije baloksavira. Xofluza se ne smije uzimati s lijekovima koji sadrže polivalentne katjone, kao što su laksativi i antacidi, kao ni s oralnim dodacima prehrani koji sadrže željezo, cink, selen, kalcijum ili magnezijum.

##### Imuni odgovor na virus influence

Nisu provedena ispitivanja interakcija između vakcina protiv gripe i baloksavir marboksila. U ispitivanjima provedenima kod prirodno stečene i eksperimentalne infekcije virusom gripe, liječenje lijekom Xofluza nije narušilo odgovor humoralnih antitijela na infekciju virusom gripe.

##### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo kod odraslih.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema podataka ili postoje samo ograničeni podaci o primjeni baloksavir marboksila kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ni indirektno toksične efekte na reprodukciju (vidjeti Dio 5.3).

Iz opreza se preporučuje izbjegavati primjenu lijeka Xofluza u trudnoći.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se baloksavir marboksil ili baloksavir u majčino mlijeko. Baloksavir marboksil i njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeko ženki pacova.

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu, mora se donijeti odluka o tome hoće li se prekinuti dojenje ili odustati od liječenja baloksavir marboksilom.

##### Plodnost

U ispitivanjima baloksavir marboksila na životinjama nisu primijećeni nikakvi efekti na plodnost mužjaka niti ženki (vidjeti Dio 5.3).

#### **4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama**

Xofluza ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Nakon stavljanja lijeka u promet zapažene su reakcije preosjetljivosti, uključujući prijavljene slučajeve anafilaksije/anafilaktičkih reakcija i blažih oblika reakcija preosjetljivosti koje uključuju urtikariju i angioedem. Od tih je nuspojava samo urtikarija opažena u kliničkim ispitivanjima, u kojima je njena učestalost procijenjena kao „manje česta”.

##### Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave utvrđene su kod primjene baloksavir marboksila nakon njegova stavljanja u promet (Tablica 2) na temelju spontanijh prijava i slučajeva iz programa neintervencijskih ispitivanja. Nuspojave su navedene prema MedDRA organskim sistemima, a procijenjena kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definiše se kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ );

manje često ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 2. Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet**

Organski sustav	Nuspojava (preporučeni pojam, MedDRA)	Učestalost
Poremećaji imunog sistema	anafilaksija	nepoznato
	anafilaktičke reakcije	nepoznato
	preosjetljivost	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	urtikarija	manje često
	angioedem	nepoznato

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil zabilježen kod 109 adolescentnih bolesnika (u dobi od  $\geq 12$  godina do  $< 18$  godina) bio je sličan onom zapaženom kod odraslih bolesnika.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na neželjene efekte lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu pri ALMBIH, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

## **4.9 Predoziranje**

Slučajevi predoziranja baloksavir marboksilom prijavljeni su u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet. U većini slučajeva u kojima je prijavljeno predoziranje nisu prijavljene nikakve nuspojave. Nema dovoljno podataka da bi se utvrdilo koji bi se simptomi mogli očekivati kao posljedica predoziranja.

#### Liječenje

Nema poznatog specifičnog antidota za lijek Xofluza. U slučaju predoziranja treba uvesti standardnu potpurnu njegu u skladu s bolesnikovim znakovima i simptomima.

S obzirom na visok stepen vezivanja za proteine u serumu, nije vjerojatno da će se baloksavir u značajnoj mjeri ukloniti iz tijela dijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi za liječenje sistemskih virusnih infekcija, ostali antivirusici.  
ATC oznaka: J05AX25.

## Mehanizam djelovanja

Baloksavir marboksil je prolijek koji se hidrolizom pretvara u baloksavir, aktivni oblik koji ostvaruje aktivnost protiv virusa gripe. Baloksavir djeluje na endonukleazu ovisnu o nukleotidu na 5' kraju informacione RNK (tzv. 5' kapi) (engl. *cap-dependent endonuclease*, CEN) - enzim specifičan za virus gripe u polimeraznoj kiseloj (engl. *polymerase acidic*, PA) podjedinici polimeraznog kompleksa virusne RNK - čime inhibira transkripciju genoma virusa gripe, a time i replikaciju virusa gripe.

### *Aktivnost in vitro*

U enzimskom inhibicijskom testu koncentracija baloksavira koja je uzrokovala 50%-tnu inhibiciju (IC<sub>50</sub>) iznosila je 1,4 - 3,1 nmol/l za viruse gripe tipa A te 4,5 - 8,9 nmol/l za viruse gripe tipa B.

U testu na kulturi psećih bubrežnih ćelija (engl. *Madin-Darby Canine Kidney*, MDCK) medijan 50%-tne efektivne koncentracije (EC<sub>50</sub>) baloksavira iznosio je 0,73 nmol/l (n=31, raspon: 0,20 - 1,85 nmol/l) za sojeve podtipa A/H1N1, 0,83 nmol/l (n=33; raspon: 0,35 - 2,63 nmol/l) za sojeve podtipa A/H3N2 te 5,97 nmol/l (n=30; raspon: 2,67 - 14,23 nmol/l) za sojeve tipa B.

U testu smanjenja titra virusa na MDCK ćelijama, 90%-tna efektivna koncentracija (EC<sub>90</sub>) baloksavira kretala se u rasponu od 0,46 do 0,98 nmol/l za viruse podtipa A/H1N1 i A/H3N2, od 0,80 do 3,16 nmol/l za podtipove virusa ptičje gripe A/H5N1 i A/H7N9 te od 2,21 do 6,48 nmol/l za viruse tipa B.

### *Rezistencija*

Virusi s mutacijom PA/I38T/F/M/N izdvojeni *in vitro* ili u kliničkim ispitivanjima pokazuju smanjenu osjetljivost na baloksavir, uz promjenu vrijednosti EC<sub>50</sub> za 11 - 57 puta za viruse gripe tipa A odnosno 2 - 8 puta za viruse gripe tipa B.

U dvije studije faze 3 u kojima se ocjenjivalo liječenje nekomplikovane gripe (vidjeti u nastavku) nije utvrđena rezistencija na baloksavir u izolatima prikupljenima na početku ispitivanja. Mutacije PA/I38T/M/N koje su se pojavile tokom liječenja pronađene su kod 36/370 (9,7%) odnosno 15/290 (5,2%) bolesnika liječenih baloksavir marboksilom, ali ni kod jednog bolesnika koji je primao placebo.

U ispitivanju faze 3 u kojem se ocjenjivala profilaksa nakon izlaganja virusu gripe (vidjeti u nastavku), mutacije PA/I38T/M koje su se pojavile tokom liječenja pronađene su u 10 od 374 (2,7%) ispitanika liječenih baloksavir marboksilom. Supstitucije PA/I38 nisu pronađene kod ispitanika koji su primali placebo, uz izuzetak 2 ispitanika koji su primili baloksavir marboksil kao spasonosnu terapiju.

Baloksavir je aktivan *in vitro* protiv virusa gripe koje se smatraju rezistentnim na inhibitore neuraminidaze, uključujući sojeve sa sljedećim mutacijama: H274Y kod podtipa A/H1N1, E119V i R292K kod podtipa A/H3N2, R152K i D198E kod virusa tipa B, H274Y kod podtipa A/H5N1 te R292K kod podtipa A/H7N9.

## Klinička ispitivanja

### *Liječenje nekomplikovane gripe*

Capstone 1 (1601T0831) bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze 3 provedeno u Japanu i SAD-u radi procjene djelotvornosti i sigurnosti jednokratne oralne doze baloksavir marboksila u poređenju s placebom i oseltamivirom kod zdravih odraslih i adolescentnih bolesnika (u dobi od  $\geq 12$  godina i  $\leq 64$  godine) s nekomplikovanom gripom. Bolesnici su bili randomizirani za primanje baloksavir marboksila (bolesnici tjelesne mase od 40 kg do  $< 80$  kg primili su 40 mg, dok su oni tjelesne mase  $\geq 80$  kg primili 80 mg), oseltamivira u dozi od 75 mg dvaput na dan tokom 5 dana (samo ako su imali  $\geq 20$  godina) ili placeba. Lijek je primijenjen unutar 48 sati od prve pojave simptoma.

Ukupno je bilo uključeno 1 436 bolesnika (od kojih je njih 118 bilo u dobi od  $\geq 12$  godina i  $\leq 17$  godina) u sezoni gripe 2016. - 2017. na sjevernoj hemisferi. Prevladavajući soj virusa gripe u tom ispitivanju bio je podtip A/H3 (84,8 - 88,1%), a slijedili su tip B (8,3 - 9,0%) i podtip A/H1N1pdm (pandemijski) (0,5 - 3,0%). Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je vrijeme do ublažavanja simptoma (kašlja, grlobolje, glavobolje, kongestije nosa, groznice ili jeze, boli u mišićima ili zglobovima i umora). Baloksavir marboksil je ostvario statistički značajno skraćanje vremena do ublažavanja simptoma u poređenju s placebom (Tablica 3).

**Tablica 3. Capstone 1: Vrijeme do ublažavanja simptoma (baloksavir marboksil u odnosu na placebo)**

Vrijeme do ublažavanja simptoma (medijan [sati])			
Baloksavir marboksil 40/80 mg (95% CI) N=455	Placebo (95% CI) N=230	Razlika između baloksavir marboksila i placeba (95% CI za razliku)	p-vrijednost
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

CI (engl. *confidence interval*): interval pouzdanosti

Kada je grupa koja je primala baloksavir marboksil upoređena sa onom liječenom oseltamivirom, nije utvrđena statistički značajna razlika u vremenu do ublažavanja simptoma (53,5 sati naspram 53,8 sati).

Medijan (95% CI) vremena do ublažavanja simptoma kod bolesnika kod kojih su simptomi bili prisutni > 0 i ≤ 24 sata iznosio je 49,3 (44,0; 53,1) sata uz baloksavir marboksil te 82,1 (69,5; 92,9) sat uz placebo, dok je kod bolesnika kod kojih su simptomi bili prisutni > 24 i ≤ 48 sati iznosio 66,2 (54,4; 74,7) sata uz baloksavir marboksil te 79,4 (69,0; 91,1) sata uz placebo.

Medijan vremena do povlačenja povišene tjelesne temperature kod bolesnika liječenih baloksavir marboksilom iznosio je 24,5 sati (95% CI: 22,6; 26,6), dok je kod onih koji su primali placebo iznosio 42,0 sati (95% CI: 37,4; 44,6). Nije opažena razlika u trajanju povišene tjelesne temperature između grupe koja je primala baloksavir marboksil i one liječene oseltamivirom.

Capstone 2 (1602T0832) bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze 3 provedeno radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti jednokratne oralne doze baloksavir marboksila u poređenju sa placebo i oseltamivirom kod odraslih i adolescentnih bolesnika (u dobi od ≥ 12 godina) s nekomplikovanom gripom i najmanje jednim faktorom povezanim s domaćinom koji ih je činio podložnima razvoju komplikacija. Bolesnici su bili randomizirani za primanje jednokratne oralne doze baloksavir marboksila (prema tjelesnoj masi, jednako kao u ispitivanju Capstone 1), oseltamivira u dozi od 75 mg dvaput na dan tokom 5 dana ili placeba. Lijek je primijenjen unutar 48 sati od prvog nastupa simptoma.

Od ukupno 2 184 bolesnika, njih 59 bilo je u dobi između ≥ 12 i ≤ 17 godina, njih 446 bilo je u dobi između ≥ 65 i ≤ 74 godine, 142 bolesnika bila su u dobi između ≥ 75 i ≤ 84 godine, a 14 bolesnika imalo je ≥ 85 godina. U ovom su ispitivanju prevladavajući virusi gripe bili podtip A/H3 (46,9 - 48,8%) i tip B (38,3 - 43,5%). Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je vrijeme do poboljšanja simptoma gripe (kašlja, grlobolje, glavobolje, kongestije nosa, groznice ili jeze, boli u mišićima ili zglobovima i umora). Baloksavir marboksil je ostvario statistički značajno skraćenje vremena do poboljšanja simptoma u poređenju s placebo (Tablica 4).

**Tablica 4. Capstone 2: Vrijeme do poboljšanja simptoma gripe (baloksavir marboksil u odnosu na placebo)**

Vrijeme do poboljšanja simptoma gripe (medijan [sati])			
Baloksavir marboksil 40/80 mg (95% CI) N=385	Placebo (95% CI) N=385	Razlika između baloksavir marboksila i placeba (95% CI za razliku)	p-vrijednost
73,2 (67,5; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Kada se grupa koja je primala baloksavir marboksil uporedila s onom liječenom oseltamivirom, nije utvrđena statistički značajna razlika u vremenu do poboljšanja simptoma gripe (73,2 sata naspram 81,0 sati).

Medijan (95% CI) vremena do poboljšanja simptoma gripe kod bolesnika kod kojih su simptomi bili prisutni > 0 i ≤ 24 sata iznosio je 68,6 (62,4; 78,8) sati uz baloksavir marboksil te 99,1 (79,1; 112,6) sat

uz placebo, dok je kod bolesnika kod kojih su simptomi bili prisutni > 24 i ≤ 48 sati iznosio 79,4 (67,9; 96,3) sata uz baloksavir marboksil te 106,7 (92,7; 125,4) sati uz placebo.

Među bolesnicima zaraženima virusom tipa A/H3, medijan vremena do poboljšanja simptoma gripe bio je kraći u grupi liječenoj baloksavir marboksilom nego u onoj koja je primala placebo, ali ne i u poređenju sa grupom liječenom oseltamivirom (vidjeti Tablicu 5). U podgrupi bolesnika zaraženih virusom tipa B, medijan vremena do poboljšanja simptoma gripe bio je kraći u grupi liječenoj baloksavir marboksilom nego u grupi koja je primala placebo i onoj liječenoj oseltamivirom (vidjeti Tablicu 5).

**Tablica 5. Vrijeme do poboljšanja simptoma prema podtipu virusa gripe**

Vrijeme do poboljšanja simptoma (sati) Medijan [95% CI]			
Virus	Baloksavir marboksil	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

Medijan vremena do povlačenja povišene tjelesne temperature iznosio je 30,8 sati (95% CI: 28,2; 35,4) u grupi liječenoj baloksavir marboksilom u odnosu na 50,7 sati (95% CI: 44,6; 58,8) u onoj koja je primala placebo. Nije bilo jasnih razlika između grupe liječene baloksavir marboksilom i one koja je primala oseltamivir.

Ukupna incidencija komplikacija povezanih s gripom (smrt, hospitalizacija, sinuzitis, upala srednjeg uha, bronhitis i/ili pneumonija) iznosila je 2,8% (11/388 bolesnika) u grupi liječenoj baloksavir marboksilom, naspram 10,4% (40/386 bolesnika) u grupi koja je primala placebo. Niža sveukupna incidencija komplikacija povezanih s gripom u grupi liječenoj baloksavir marboksilom u poređenju s onom koja je primala placebo prvenstveno je posljedica niže incidencije bronhitisa (1,8% naspram 6,0%) i sinuzitisa (0,3% naspram 2,1%).

Flagstone (CP40617) je bilo randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze 3 u kojem se uspoređivala primjena baloksavir marboksila i placeba u kombinaciji sa standardnim liječenjem inhibitorom neuraminidaze u hospitaliziranih bolesnika u dobi od ≥ 12 godina s teškom gripom. Nije zabilježena statistički značajna razlika u primarnoj mjeri ishoda - vremenu do kliničkog poboljšanja u odnosu na standardno liječenje samo inhibitorom neuraminidaze (N= 322 bolesnika bila su pogodna za analizu primarne mjere ishoda, od kojih je njih 7 bilo u dobi od ≥ 12 godina do ≤ 17 godina). Baloksavir marboksil se dobro podnosio (N=363 bolesnika uključenih u populaciju za ocjenu sigurnosti, od kojih je njih 11 bilo u dobi od ≥ 12 godina do ≤ 17 godina) te nisu identificirane nove nuspojave na lijek.

#### *Profilaksa nakon izlaganja virusu gripe*

Ispitivanje 1719T0834 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze 3 provedeno kod 749 ispitanika u Japanu radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti jednokratne oralne doze baloksavir marboksila u poređenju sa placeboom za profilaksu nakon izlaganja virusu gripe. Ispitanici su bili članovi kućanstva indeksnih bolesnika zaraženih virusom gripe.

Ukupno je 607 ispitanika u dobi od 12 ili više godina primilo ili baloksavir marboksil u dozi određenoj prema tjelesnoj masi, jednako kao u ispitivanjima liječenja gripe, ili placebo. Većina ispitanika (74%) uključena je unutar 24 sata od nastupa simptoma u grupi indeksnih bolesnika. Prevladavajući sojevi virusa gripe među indeksnim bolesnicima bili su podtip A/H3 (49,1%) i podtip A/H1N1pdm (46,2%), a nakon njih je slijedio virus gripe tipa B (0,9%).

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je udio članova kućanstva zaraženih virusom gripe kod kojih su se pojavili povišena tjelesna temperatura i još najmanje jedan respiratorni simptom u razdoblju od 1. do 10. dana.

Zabilježeno je statistički značajno smanjenje udjela ispitanika s laboratorijski potvrđenom kliničkom gripom s 13,6% u grupi koja je primala placebo na 1,9% u onoj liječenoj baloksavir marboksilom (vidjeti Tablicu 6).

**Tablica 6 Udio ispitanika s virusom gripe, povišenom tjelesnom temperaturom i najmanje jednim respiratornim simptomom (baloksavir u odnosu na placebo)**

Udio ispitanika s virusom gripe, povišenom tjelesnom temperaturom i najmanje jednim respiratornim simptomom (%), modifikovana populacija predviđena za liječenje (engl. <i>modified intent-to-treat</i> , mITT)			
Baloksavir marboksil (95% CI)	Placebo (95% CI)	Omjer rizika (95% CI za omjer rizika)	p-vrijednost
N=374 1,9 (0,8; 3,8)	N=375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Udio ispitanika u dobi od ≥ 12 godina s virusom gripe, povišenom tjelesnom temperaturom i najmanje jednim respiratornim simptomom (%)			
N = 303 1,3 (0,4; 3,3)	N = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Xofluza u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije za liječenje gripe i prevenciju gripe (vidjeti Dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Resorpcija

Baloksavir marboksil se nakon peroralne primjene u velikom opsegu pretvara u svoj aktivni metabolit baloksavir. Plazmatska je koncentracija baloksavir marboksila vrlo niska ili ispod granice kvantifikacije (< 0,100 ng/ml).

Nakon primjene jednokratne oralne doze baloksavir marboksila od 80 mg natašte, vrijeme do postizanja maksimalne plazmatske koncentracije ( $T_{max}$ ) iznosi približno 4 sata. Apsolutna bioraspoloživost baloksavira nakon peroralne primjene baloksavir marboksila nije utvrđena.

### Učinak hrane

Ispitivanje učinka hrane, u kojem se baloksavir marboksil primjenjivao zdravim dobrovoljcima natašte i uz obrok (približno 400 - 500 kcal, od čega su 150 kcal činile masti), pokazalo je da se  $C_{max}$  baloksavira smanjio za 48%, a njegov PIK za 36% kod primjene uz obrok.  $T_{max}$  se nije promijenio u prisutnosti hrane. U kliničkim ispitivanjima nisu zapažene klinički važne razlike u djelotvornosti kad se baloksavir primjenjivao uz obrok odnosno bez njega.

### Distribucija

U ispitivanju *in vitro* vezivanje baloksavira za proteine u ljudskom serumu, prvenstveno albumin, iznosilo je 92,9 - 93,9%. Prividni volumen distribucije baloksavira tokom terminalne faze eliminacije ( $V_z/F$ ) nakon jednokratne peroralne primjene baloksavir marboksila iznosi približno 1 180 litara kod bijelaca te 647 litara kod japanskih ispitanika.

### Biotransformacija

Baloksavir se prvenstveno metaboliše putem UGT1A3 do glukoronida, a u manjoj mjeri i putem CYP3A4 do sulfoksida.



## Ispitivanja interakcija između lijekova

Prema ispitivanjima interakcija između lijekova *in vitro* i *in vivo*, ne očekuje se da će baloksavir marboksil i baloksavir inhibirati izoenzime iz porodice CYP ili UGT niti uzrokovati značajnu indukciju CYP enzima.

Prema ispitivanjima uticaja na prijenosnike *in vitro* i ispitivanjima interakcija između lijekova *in vivo*, ne očekuje se značajna farmakokinetička interakcija između baloksavir marboksila ili baloksavira i lijekova koji su supstrati sljedećih prijenosnika: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ili MATE2K.

## Izlučivanje

Nakon primjene jednokratne oralne doze od 40 mg [<sup>14</sup>C]-označenog baloksavir marboksila udio ukupne radioaktivnosti izlučene kroz feces iznosio je 80,1% primijenjene doze, dok je u mokraći pronađeno 14,7% primijenjene doze (3,3% i 48,7% primijenjene doze izlučeno je u mokraću odnosno feces u obliku baloksavira).

## Eliminacija

Prividno terminalno poluvrijeme eliminacije ( $t_{1/2,z}$ ) baloksavira nakon primjene jednokratne oralne doze baloksavir marboksila iznosi 79,1 sat kod bijelaca.

## Linearnost/nelinearnost

Nakon primjene jednokratne oralne doze baloksavir marboksila baloksavir pokazuje linearnu farmakokinetiku unutar raspona doza od 6 mg do 80 mg.

## Posebne populacije

### *Tjelesna masa*

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, tjelesna masa značajna je kovarijata za farmakokinetiku baloksavira. Preporuke za doziranje baloksavir marboksila temelje se na tjelesnoj masi (vidjeti Dio 4.2).

### *Pol*

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nije utvrđen klinički važan učinak pola na farmakokinetiku baloksavira. Nije potrebno prilagođavati dozu na temelju pola.

### *Rasa*

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, rasa je uz tjelesnu masu kovarijata za klirens (CL/F) peroralno primijenjenog baloksavira; međutim, nije potrebno prilagođavati dozu baloksavir marboksila na osnovu rase.

### *Životna dob*

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi na temelju podataka o plazmatskim koncentracijama baloksavira među ispitanicima u dobi od 12 do 64 godine iz kliničkih ispitivanja utvrđeno je da životna dob nije relevantna kovarijata za farmakokinetiku baloksavira.

### *Pedijatrijska populacija*

Postoje ograničeni podaci o farmakokinetici baloksavira kod pedijatrijskih bolesnika (mlađih od 12 godina).

### *Osobe starije životne dobi*

Farmakokinetički podaci prikupljeni u 181 bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina pokazuju da je izloženost baloksaviru u plazmi slična onoj u bolesnika u dobi od  $\geq 12$  do 64 godine.

### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Učinci oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku baloksavir marboksila ili baloksavira nisu se ocjenjivali. Ne očekuje se da će oštećenje bubrežne funkcije izmijeniti eliminaciju baloksavir marboksila ili baloksavira.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Nisu opažene klinički važne razlike u farmakokinetici baloksavira između bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stadij A ili B) i zdravih kontrolnih ispitanika s normalnom funkcijom jetre.

Farmakokinetika kod bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije jetre nije se procjenjivala (vidjeti Dio 4.2).

### **5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene**

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, akutne toksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza.

Kod pacova je primijećeno produženje protrombinskog vremena (PV) i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV) pri nivoima izloženosti barem jednakima izloženosti kod ljudi prema vrijednosti  $PIK_{0-24hr}$  pod posebnim eksperimentalnim uslovima, tj. natašte te kada je hrana bila autoklavirana ili ozračena, što je dovelo do manjka ili deficita vitamina K. Ti učinci nisu bili primijećeni u ispitivanjima na majmunima u trajanju do 4 sedmice ni pri najvećoj ispitivanoj dozi, kojom se postiže izloženost 8 puta veća od izloženosti kod ljudi prema vrijednosti  $PIK_{0-24h}$ . Smatra se da je klinička važnost tih podataka ograničena.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti baloksavir marboksila.

Prolijek baloksavir marboksil i njegov aktivni oblik baloksavir ne smatraju se genotoksičnim jer su se pokazali negativnima u bakterijskim testovima reverzne mutacije i mikronukleusnim testovima na uzgojenim ćelijama sisara, a baloksavir marboksil pokazao se negativnim i u mikronukleusnom testu *in vivo* na glodarima.

Baloksavir marboksil nije imao uticaja na plodnost kada se davao oralno mužjacima i ženkama pacova u dozama koje su bile ekvivalentne 5 puta većoj izloženosti kod ljudi na osnovu  $PIK_{0-24 h}$ . Baloksavir marboksil nije uzrokovao malformacije kod pacova niti kunića.

U ispitivanju embriofetalnog razvoja nakon svakodnevne peroralne primjene baloksavir marboksila ženkama pacova od 6. do 17. dana gestacije nisu pronađeni znakovi toksičnosti za majku ili plod čak ni pri najvećoj ispitivanoj dozi, kojom se postiže izloženost 5 puta veća od izloženosti kod ljudi prema vrijednosti  $PIK_{0-24h}$ .

Kod kunića je doza kojom se prema vrijednosti  $PIK_{0-24h}$  postiže izloženost 14 puta veća od izloženosti kod ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze dovela do pobačaja i značajnog porasta incidencije fetusa sa varijacijom skeleta (cervikalno rebro). Promjene na kosturu resorbovale su se tokom procesa rasta susjednih cervikalnih pršljenova. Kod kunića je utvrđeno da doza kojom se postiže izloženost 6 puta veća od izloženosti kod ljudi prema vrijednosti  $PIK_{0-24h}$  nije bila povezana ni sa kakvim štetnim efektima.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja na pacovima nisu pronađeni dokazi štetnih efekata povezanih s lijekom kod ženki i mladunčadi čak ni pri najvećoj ispitivanoj dozi, kojom se postiže izloženost 5 puta veća od izloženosti kod ljudi prema vrijednosti  $PIK_{0-24h}$ .

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih supstanci

#### Jezgra tablete

laktoza hidrat  
karmeloza natrijum, umrežena (E468)  
povidon (K25) (E1201)  
celuloza, mikrokristalna (E460)  
natrijum stearilfumarat

#### Film ovojnica

hipromeloza  
talk (E553b)  
titanijum dioksid (E171)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok upotrebe

3 godine.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage, na temperaturi do 30 °C.

### 6.5 Vrsta i sadržaj pakovanja

Blister pakovanje (OPA/aluminijska folija/PVC, zapečaćeno aluminijskom folijom).

Xofluza 20 mg film tablete  
1 blister koji sadrži 2 filmom obložene tablete

Xofluza 40 mg film tablete  
1 blister koji sadrži 2 filmom obložene tablete

### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu sa nacionalnim propisima.

### 6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje na recept (Rp)

## 7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište/ mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSIOCA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

F. Hoffmann-La Roche Ltd. Grenzacherstrasse 124, 4070 Bazel, Švajcarska (administrativno mjesto)  
F. Hoffmann-La Roche AG Viaduktstrasse 33, 4051 Bazel, Švajcarska (mjesto puštanja lijeka u promet)

ROCHE d.o.o. - ROCHE Ltd. Zmaja od Bosne 7, 71000 Sarajevo, BiH

**8. BROJ I DATUM ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Xofluza 20 mg 04-07.3-1-51/21 od 06.09.2022.

Xofluza 40 mg 04-07.3-1-52/21 od 06.09.2022.