

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Xofluza[®], 20 mg, film tablete
Xofluza[®], 40 mg, film tablete
INN: baloksavir marboksil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Xofluza, 20 mg, film tablete

Jedna tableta sadrži 20 mg baloksavir marboksila.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Jedna tableta sadrži 77,9 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

Xofluza, 40 mg, film tablete

Jedna tableta sadrži 40 mg baloksavir marboksila.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Jedna tableta sadrži 155,8 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Xofluza, 20 mg, film tablete

Bele do svetložute duguljaste film tablete, dužine približno 8,6 mm sa utisnutom oznakom „Ⓢ772“ sa jedne strane i „20“ sa druge strane tablete.

Xofluza, 40 mg, film tablete

Bele do svetložute duguljaste film tablete, dužine približno 11,1 mm, sa utisnutom oznakom „BXM40“ na jednoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lečenje gripa

Lek Xofluza indikovano je za lečenje nekomplikovanog gripa kod pacijenata uzrasta od 12 godina i starijih.

Profilaksa nakon izlaganja virusu gripa

Lek Xofluza indikovano je za profilaksu nakon izlaganja virusu gripa kod osoba uzrasta od 12 godina i starijih.

Lek Xofluza treba primeniti u skladu sa zvaničnim preporukama.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Lečenje gripa

Jednu dozu baloksavir marboksila treba uzeti što je pre moguće u roku od 48 sati od pojave simptoma.

Profilaksa nakon izlaganja virusu gripa

Jednu dozu baloksavir marboksila treba uzeti što je pre moguće u roku od 48 sati od bliskog kontakta sa osobom za koju se zna ili se sumnja da ima grip (videti odeljak 5.1).

Odrasli i adolescenti (≥ 12 godina starosti)

Preporučena oralna doza baloksavir marboksila u zavisnosti od telesne mase prikazana je u Tabeli 1.

Tabela 1. Doziranje baloksavir marboksila u zavisnosti od telesne mase pacijenta

Telesna masa pacijenta	Preporučena oralna doza
< 80 kg	Jednokratna doza od 40 mg, koja se uzima kao 2 tablete od 20 mg
≥ 80 kg	Jednokratna doza od 80 mg, koja se uzima kao 2 tablete od 40 mg

Nema kliničkih podataka o upotrebi ponovljene doze baloksavir marboksila za lečenje nekomplikovanog gripa ili za profilaksu nakon izlaganja virusu gripa u istoj sezoni gripa.

Posebne populacije

Stariji pacijenti (≥ 65 godina starosti)

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze za pacijente sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa A ili B). Bezbednost i efikasnost baloksavir marboksila nisu utvrđeni kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost baloksavir marboksila kod dece mlađe od 12 godina nisu još ustanovljeni.

Način primene

Oralna upotreba. Tablete treba uzimati sa vodom.

Lek Xofluza se može uzeti uz obrok ili nezavisno od njega (videti odeljak 5.2).

Lek Xofluza ne treba uzimati sa lekovima koji sadrže polivalentne katjone kao što su laksativi ili antacidi, kao ni sa suplementima za oralnu upotrebu koji sadrže gvožđe, cink, selen, kalcijum ili magnezijum (videti odeljak 4.5).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Intolerancija na laktozu

Lek Xofluza sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim poremećajem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne bi smeli da uzimaju ovaj lek.

Natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, tj. Suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcija sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dejstva drugih lekova na baloksavir marboksil ili njegov aktivni metabolit baloksavir

Lekovi koji sadrže polivalentne katjone mogu smanjiti koncentraciju baloksavira u plazmi. Lek Xofluza se ne treba uzimati sa lekovima koji sadrže polivalentne katjone kao što su laksativi i antacidi, kao ni sa suplementima za oralnu upotrebu koji sadrže gvožđe, cink, selen, kalcijum ili magnezijum.

Imunološki odgovor na virus gripa

Nisu sprovedena ispitivanja interakcije između vakcina protiv gripa i baloksavir marboksila. U ispitivanjima prirodno i eksperimentalno dobijene infekcije virusom gripa, lečenje lekom Xofluza nije narušilo odgovor humoralnih antitela na infekciju virusom gripa.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcije sprovedene su samo kod odraslih osoba.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o upotrebi baloksavir marboksila kod trudnica ili su ti podaci ograničeni.

Studije sprovedene na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3).

Kao mera predostrožnosti savetuje se izbegavanje primene leka Xofluza tokom trudnoće.

Dojenje

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

Rizik za novorođenčad/odojčad ne može se isključiti.

Neophodno je doneti odluku da li da se prekine dojenje ili odustane od terapije baloksavir marboksilom, uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije za ženu.

Plodnost

U studijama sprovedenim na životinjama sa baloksavir marboksilom nisu primećeni efekti na plodnost mužjaka ili ženki (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Xofluza nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Nakon stavljanja leka u promet uočene su reakcije preosetljivosti, koje uključuju prijavljene slučajeve anafilakse/anafilaktičkih reakcija i blažih oblika reakcija preosetljivosti koje uključuju urtikariju i angioedem. Od ovih neželjenih reakcija samo je urtikarija zabeležena u kliničkim studijama, u kojima je njena učestalost procenjena kao „povremena“.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije zabeležene kod primene baloksavir marboksila nakon njegovog stavljanja u promet (Tabela 2) na osnovu spontanijih prijava i slučajeva iz neintervencijskih programa ispitivanja. Neželjene reakcije navedene su u skladu sa MedDRA klasifikacijom sistema organa a procena odgovarajuće kategorije učestalosti za svaku neželjenu reakciju leka zasniva se na sledećoj konvenciji: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$) i nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 2. Neželjene reakcije prijavljene nakon stavljanja leka u promet

Klasifikacija sistema organa (SOC)	Neželjena reakcija (preporučeni termin, MedDRA)	Učestalost
Poremećaji imunskog sistema	Anafilaksa	Nepoznata
	Anafilaktičke reakcije	Nepoznata
	Preosetljivost	Nepoznata
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Urtikarija	Povremena
	Angioedem	Nepoznata

Pedijatrijska populacija

Bezbednosni profil kod 109 adolescentnih pacijenata (uzrasta od ≥ 12 godina do < 18 godina) bio je sličan onom zapaženom kod odraslih pacijenata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U kliničkim studijama i nakon stavljanja leka u promet zabeleženi su slučajevi predoziranja baloksavir marboksilom. U većini slučajeva u kojima je zabeleženo predoziranje, nisu zabeležene nikakve neželjene reakcije. Nema dovoljno podataka da bi se utvrdilo koji simptomi se mogu očekivati kao posledica predoziranja.

Lečenje

Ne postoji poznat specifičan antidot za lek Xofluza. U slučaju predoziranja, treba započeti standardnu suportivnu terapiju na osnovu znakova i simptoma pacijenta.

Malo je verovatno da će se baloksavir u značajnoj meri eliminisati dijalizom jer se u velikoj meri vezuje za proteine u serumu.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antivirusni lekovi za sistemsku primenu, ostali antivirusni lekovi.

ATC šifra: J05AX25

Mehanizam delovanja

Baloksavir marboksil je prolek koji se hidrolizom pretvara u baloksavir, aktivni oblik koji ispoljava aktivnost protiv gripa. Baloksavir deluje na endonukleazu zavisnu od nukleotida na 5' kraju informacione RNK (tzv. 5' kapi) (engl. *cap dependent endonuclease*, CEN) - enzim specifičan za virus gripa u polimeraznoj kiseljoj (engl. *polymerase acidic*, PA) podjedinici polimeraznog kompleksa virusne RNK i na taj način inhibira transkripciju genoma virusa gripa što za posledicu ima inhibiciju replikacije virusa gripa.

In vitro aktivnost

U enzimskom inhibicijskom testu koncentracija baloksavira koja je uzrokovala 50%-nu inhibiciju (engl. 50% inhibition concentration, IC₅₀) iznosila je 1,4 - 3,1 nmol/L za viruse gripa tipa A i 4,5 - 8,9 nmol/L za viruse gripa tipa B.

U ispitivanju sprovedenom na kulturi ćelija bubrega psa (engl. *Madin-Darby Canine Kidney*, MDCK) medijana 50%-ne efektivne koncentracije (EC₅₀) baloksavira iznosila 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 i 5,97 nmol/L (n=30; raspon: 2,67 - 14,23 nmol/L) za sojeve tipa B.

U ispitivanju smanjenja titra virusa na MDCK ćelijama, 90%-na efektivna koncentracija (EC₉₀) 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 ptičjeg gripa A/H5N1 i A/H7N9 i od 2,21 do 6,48 nmol/L za viruse tipa B.

Rezistencija

Virusi sa mutacijom PA/I38T/F/M/N izdvojeni *in vitro* ili u kliničkim ispitivanjima pokazuju smanjenu osetljivost na baloksavir, uz promenu vrednosti EC₅₀ za 11 - 57 puta za viruse gripa tipa A odnosno 2 - 8 puta za viruse gripa tipa B.

U dve studije faze 3 u kojima je ispitivana terapija gripa bez komplikacija (videti u nastavku) nije utvrđena rezistencija na baloksavir u izolatima prikupljenim na početku ispitivanja. Mutacije PA/I38T/M/N su se pojavile tokom terapije pronađene su kod 36/370 (9,7%) odnosno kod 15/290 (5,2%) pacijenata lečenih baloksavir marboksilom, ali se nisu pojavile ni kod jednog pacijenta koji je primao placebo.

U studiji faze 3 u kojoj je ispitivana profilaksa nakon izlaganja virusu gripa (videti u nastavku), mutacije PA/I38T/M se pojavila tokom terapije pronađene su kod 10 od 374 (2,7%) ispitanika lečenih baloksavir marboksilom. Supstitucije PA/I38 nisu pronađene kod ispitanika koji su primali placebo, uz izuzetak 2 ispitanika koji su primili baloksavir marboksil kao terapiju za ublažavanje simptoma.

Baloksavir je aktivan u *in vitro* uslovima protiv virusa gripa koji se smatraju rezistentnim na inhibitore neuraminidaze, uključujući sojeve sa sledećim 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 i R292K kod podtipa A/H7N9.

Klinička ispitivanja

Terapija gripa bez komplikacija

Capstone 1 (1601T0831) bila je randomizovana, dvostruko slepa, multicentrična studija faze 3 sprovedena u Japanu i SAD radi procene efikasnosti i bezbednosti pojedinačne oralne doze baloksavir marboksila u poređenju sa placebo i oseltamivrom kod zdravih odraslih i adolescentnih pacijenata (starosti ≥ 12 godina do ≤ 64 godine) sa gripom bez komplikacija. Pacijenti su bili randomizovani i svrstani u grupe koje primaju baloksavir marboksil (pacijenti telesne mase od 40 do <80 kg primali su dozu od 40 mg, a pacijenti telesne mase ≥ 80 kg primali su dozu od 80 mg), oseltamivir u dozi od 75 mg dva puta dnevno tokom 5 dana (samo ako je starost ≥ 20 godina) ili placebo. Primena leka se sprovodila u roku od 48 sati od prve pojave simptoma.

U studiju je bilo uključeno ukupno 1436 pacijenata (od kojih je 118 bilo uzrasta ≥ 12 godina do ≤ 17 godina) obolelih u sezoni gripa na severnoj hemisferi u periodu 2016–2017. Preovlađujući soj virusa gripa u ovoj studiji bio je podtip A/H3 (od 84,8% do 88,1%), zatim tip B (od 8,3% do 9,0%) i podtip A/H1N1pdm (od 0,5% do 3,0%). Primarni parametar praćenja efikasnosti bilo je vreme do ublažavanja simptoma (kašalj, zapaljenje grla, glavobolja, nazalna kongestija, groznica (povišena telesna temperatura) ili jeza, bolovi u mišićima ili zglobovima i umor). Baloksavir marboksil ostvario je statistički značajno skraćenje vremena do ublažavanja simptoma u poređenju sa placebo (Tabela 3).

Tabela 3. Capstone 1: Vreme do ublažavanja simptoma (baloksavir marboksil u odnosu na placebo)

Vreme do ublažavanje simptoma (medijana [u satima])			
Baloksavir marboksil 40/80 mg [95% CI] N=455	Placebo (95% IP) N=230	Razlika između baloksavir marboksila i placeba (95% CI za razliku)	P-vrednost
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

CI: Interval pouzdanosti (engl, confidence interval, CI)

Kada se uporedi grupa koja je primala baloksavir marboksil sa grupom koja je primala oseltamivir, nije bilo statistički značajne razlike u vremenu do ublažavanja simptoma (53,5 sata u odnosu na 53,8 sati).

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

Medijana vremena do povlačenja povišene telesne temperature kod pacijenata lečenih baloksavir marboksilom bila je 24,5 sati (95% IP: 22,6, 26,6) u poređenju sa 42,0 sata (95% IP: 37,4, 44,6) kod pacijenata koji su primali placebo. Nije zabeležena razlika u trajanju povišene telesne temperature u grupi pacijenata koji su primali baloksavir marboksil u poređenju sa grupom koja je primala oseltamivir.

Capstone 2 (1602T0832) bila je randomizovana, dvostruko slepa, multicentrična studija faze 3 za procenu efikasnosti i bezbednosti pojedinačne oralne doze baloksavir marboksila u poređenju sa placebo i oseltamivrom kod odraslih i adolescentnih pacijenata (uzrasta ≥ 12 godina) sa gripom bez komplikacija koji su imali barem jedan individualni faktor koji ih je činio podložnim za nastanak komplikacija. Pacijenti su bili randomizovani i svrstani u grupe onih koji su primali pojedinačnu oralnu dozu baloksavir marboksila (prema telesnoj masi kao u studiji Capstone 1), onih koji su primali oseltamivir u dozi od 75 mg dva puta dnevno tokom 5 dana ili onih koji su primali placebo. Lek je primenjen tokom 48 sati od prve pojave simptoma.

Od ukupno 2184 pacijenta, 59 je bilo uzrasta od ≥ 12 do ≤ 17 godina, 446 je bilo uzrasta od ≥ 65 do ≤ 74 godine, 142 je bilo uzrasta od ≥ 75 do ≤ 84 godine i 14 je bilo uzrasta ≥ 85 godina. Preovlađujući virusi gripa u ovoj studiji bili su podtip A/H3 (46,9% do 48,8%) i tip B (38,3% do 43,5%). Primarni parametar praćenja efikasnosti bilo je vreme do poboljšanja simptoma gripa (kašalj, zapaljenje grla, glavobolja, nazalna kongestija, groznica (povišena telesna temperatura) ili jeza, bolovi u mišićima ili zglobovima i umor). Baloksavir marboksil ostvario je statistički značajno skraćenje vremena do poboljšanja simptoma gripa u poređenju sa placebo (Tabela 4).

Tabela 4. Capstone 2: Vreme do poboljšanja simptoma gripa (baloksavir marboksil u odnosu na placebo)

Vreme do poboljšanja simptoma gripa (medijana [u satima])			
Baloksavir marboksil 40/80 mg (95% IP) N=385	Placebo (95% IP) N=385	Razlika između baloksavir marboksila i placeba (95% IP za razliku)	P-vrednost
73,2 (67,5; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Kada se uporedi grupa koja je primala baloksavir marboksil sa grupom koja je primala oseltamivir, nije bilo statistički značajne razlike u vremenu do poboljšanja simptoma gripa (73,2 sata naspram 81,0 sata).

Medijana (95% IP) vremena do poboljšanja simptoma gripa kod pacijenata kod kojih su simptomi bili prisutni > 0 i ≤ 24 sata iznosila je 68,6 (62,4; 78,8) sati u baloksavir marboksil grupi i 99,1 (79,1; 112,6) sat u placebo grupi, dok je kod pacijenata kod kojih su simptomi bili prisutni > 24 i ≤ 48 sati iznosila 79,4 (67,9; 96,3) sati u baloksavir marboksil grupi i 106,7 (92,7; 125,4) sati u placebo grupi.

Za pacijente zaražene virusom tipa A/H3, medijana vremena do poboljšanja simptoma gripa bila je kraća u grupi onih koji su primali baloksavir marboksil u poređenju sa grupom koja je primala placebo, ali ne i u poređenju sa grupom koja je primala oseltamivir (videti Tabelu 5). U podgrupi pacijenata zaraženih virusom tipa B, medijana vremena do poboljšanja simptoma gripa bila je kraća u grupi koja je primala baloksavir marboksil u poređenju i sa grupom koja je primala placebo i sa grupom koja je primala oseltamivir (videti Tabelu 5).

Tabela 5. Vreme do poboljšanja simptoma prema podtipu virusa gripa

Vreme do poboljšanja simptoma (sati) Medijana [95% IP]			
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
---	-------------------------------	---------------------------------	---------------------------------

Medijana vremena do povlačenje povišene temperature bila je 30,8 sati (95% IP: 28,2, 35,4) u grupi lečenoj baloksavir marboksilom u poređenju sa 50,7 sati (95% IP: 44,6, 58,8) u grupi lečenoj placebo. Nisu primećene jasne razlike između grupe koja je primala baloksavir marboksil i one koja je primala oseltamivir.

Ukupna učestalost komplikacija povezanih sa gripom (smrt, hospitalizacija, sinusitis, zapaljenje srednjeg uha, bronhitis i/ili pneumonija) bila je 2,8% (11/388 pacijenata) u grupi pacijenata koji su bili na terapiji baloksavir marboksilom u poređenju sa 10,4% (40/386 pacijenata) u grupi koja je primala placebo. Manja ukupna učestalost komplikacija povezanih sa gripom u grupi koja je primala baloksavir marboksil u poređenju sa grupom koja je primala placebo prvenstveno je bila rezultat manje učestalosti bronhitisa (1,8% u odnosu na 6,0%) i sinusitisa (0,3% u odnosu na 2,1%).

Flagstone (CP40617) je bila randomizovana dvostruko slepa studija faze 3 za ispitivanje baloksavir marboksila u odnosu na placebo u kombinaciji sa standardnim inhibitorom neuraminidaze kod hospitalizovanih pacijenata starosti ≥ 12 godina sa teškim oblikom gripa. Nije bilo statistički značajne razlike u primarnom parametru praćenja izraženom vremenom do kliničkog poboljšanja u odnosu na samostalno primenjen inhibitor neuraminidaze kao standardnu negu (N=322 pacijenta bila su prihvatljiva za analizu primarnog parametra praćenja, od kojih je 7 bilo uzrasta od ≥ 12 godina do ≤ 17 godina). Pacijenti su baloksavir marboksil dobro podnosili (N=363, sigurnosna populacija, od kojih je 11 bilo ≥ 12 godina do ≤ 17 godina) i nisu utvrđene nove neželjene reakcije na lek.

Profilaksa nakon izlaganja virusu gripa

Studija 1719T0834 bila je randomizovana, dvostruko slepa, multicentrična studija faze 3 sprovedena kod 749 ispitanika u Japanu radi procene efikasnosti i bezbednosti pojedinačne oralne doze baloksavir marboksila u poređenju sa placebo za profilaksu nakon izlaganja virusu gripa. Ispitanici su bili članovi domaćinstva indeksnih pacijenata (pacijenti koji su bili prvi inficirani virusom gripa i sa kojih se infekcija mogla preneti na ostale članove domaćinstva (engl. *index patients*)).

Ukupno 607 ispitanika uzrasta 12 godina i starijih dobilo je ili baloksavir marboksil doziran prema telesnoj masi, kao u ispitivanjima lečenja gripa, ili placebo. Većina ispitanika (74%) je uključena u studiju u roku od 24 sata od pojave simptoma u grupi indeksnih pacijenata. Preovlađujući sojevi virusa gripa kod indeksnih pacijenata bili su podtip A/H3 (49,1%) i podtip A/H1N1pdm (46,2%), a nakon njih je sledio virus gripa tipa B (0,9%).

Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je udeo članova domaćinstva inficiranih virusom gripa kod kojih su se pojavili groznica (povišena telesna temperatura) i još najmanje jedan respiratorni simptom u vremenskom intervalu od 1. do 10. dana.

Zabeleženo je statistički značajno smanjenje udela ispitanika sa laboratorijski potvrđenim kliničkim gripom sa 13,6% u grupi koja je lečena placebo na 1,9% u grupi lečenoj baloksavir marboksilom (videti Tabelu 6).

Tabela 6. Udeo ispitanika sa virusom gripa, groznicom i najmanje jednim respiratornim simptomom (baloksavir u odnosu na placebo)

Udeo ispitanika sa virusom gripa, groznicom i najmanje jednim respiratornim simptomom (%), modifikovana populacija predviđena za lečenje (engl. <i>modified intent to treat</i> , mITT)			
Baloksavir marboksil (95% IP)	Placebo (95% IP)	Prilagođeni <i>hazard ratio</i> (95% IP za odnos rizika)	P-vrednost

N=374 1,9 (0,8; 3,8)	N=375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Udeo ispitanika $\geq$ 12 godina sa virusom gripa, groznicom 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

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu za predaju rezultata studija sa lekom Xofluza u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u terapiji i prevenciji gripa (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene, baloksavir marboksil se u velikoj meri pretvara u svoj aktivni metabolit, baloksavir. Koncentracija baloksavir marboksila u plazmi je vrlo mala ili ispod granice kvantifikacije (<0,100 nanogram/mL).

Nakon oralne primene pojedinačne doze od 80 mg baloksavir marboksila natašte, vreme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi (T_{max}) iznosi približno 4 sata. Apsolutna bioraspoloživost baloksavira nakon oralnog primene baloksavir marboksila nije utvrđena.

Uticaj hrane

Ispitivanje o uticaju hrane u kojem je baloksavir marboksil primenjivan kod zdravih dobrovoljaca natašte i uz obrok (približno 400 do 500 kcal, u koje je uključeno 150 kcal iz masti) ukazala je da se C_{max} baloksavira smanjila za 48%, a vrednost PIK za 36% kod primene uz obrok. T_{max} je bio nepromenjen pri uzimanju uz obrok. Klinička ispitivanja nisu pokazala klinički značajne razlike u efikasnosti kada je baloksavir uziman uz obrok u odnosu na uzimanje natašte.

Distribucija

U *in vitro* ispitivanju stepen vezivanja baloksavira za proteine u ljudskom serumu, pre svega albumin, iznosio je od 92,9% do 93,9%. Prividni volumen distribucije baloksavira tokom poslednje faze eliminacije (V_z/F) nakon pojedinačne oralne primene baloksavir marboksila iznosi približno 1180 litara kod ispitanika bele rase i 647 litara kod japanskih ispitanika.

Biotransformacija

Baloksavir se primarno metaboliše putem UGT1A3 i stvara se glukuronid, a u manjoj meri i putem CYP3A4 do sulfoksida.

Ispitivanja interakcija između lekova

Na osnovu ispitivanja *in vitro* i *in vivo* interakcija između lekova, ne očekuje se da će baloksavir marboksil i baloksavir inhibirati izoenzime iz porodica CYP ili UGT niti uzrokovati značajnu indukciju CYP enzima.

Na osnovu ispitivanja uticaja na prenosnike *in vitro* i ispitivanjima interakcija između lekova *in vivo*, ne očekuje se značajna farmakokinetička interakcija između baloksavir marboksila ili baloksavira i lekova koji su supstrati sledećih prenosnika: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ili MATE2K.

Izlučivanje

Nakon oralne primene pojedinačne doze od 40 mg [¹⁴C]-radioaktivno obeleženog baloksavir marboksila udeo ukupne radioaktivnosti izlučene u feces iznosio je 80,1% primenjene doze, dok je u urinu pronađeno 14,7% primenjene doze (3,3% primenjene doze izlučeno je u urin odnosno 48,7% u feces u obliku baloksavira).

Eliminacija

Prividno terminalno poluvreme eliminacije ($t_{1/2,z}$) baloksavira nakon oralne primene pojedinačne doze baloksavir marboksila iznosi 79,1 sat kod osoba bele rase.

Linearnost/nelinearnost

Nakon oralne primene pojedinačne doze baloksavir marboksila, baloksavir pokazuje linearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 6 mg do 80 mg.

Posebne populacije

Telesna masa

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, telesna masa je značajna kovarijanta za farmakokinetiku baloksavira. Preporuke za doziranje baloksavir marboksila zasnivaju se na telesnoj masi (videti odeljak 4.2).

Pol

Populaciona farmakokinetička analiza nije utvrdila klinički značajan uticaj pola na farmakokinetiku baloksavira. Nije potrebno prilagođavanje doze u zavisnosti od pola.

Rasa

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, rasa je uz telesnu masu kovarijanta za klirens (CL/F) oralno primenjenog baloksavira; međutim, nije potrebno prilagođavati dozu baloksavir marboksila na osnovu rase.

Životno doba

U populacionoj farmakokinetičkoj analizi na osnovu podataka iz kliničkih ispitivanja o koncentracijama baloksavira u plazmi među ispitanicima starosti od 12 do 64 godine utvrđeno je da uzrast nije značajna kovarijanta za farmakokinetiku baloksavira.

Pedijatrijska populacija

Podaci o farmakokinetici baloksavira kod pedijatrijskih pacijenata (<12 godina starosti) su ograničeni.

Stariji pacijenti

Farmakokinetički podaci prikupljeni od 181 pacijenta starosti ≥ 65 godina pokazuju da je izloženost baloksaviru u plazmi bila slična izloženosti kod pacijenata starosti ≥ 12 do 64 godine.

Oštećenje funkcije bubrega

Uticaji oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku baloksavir marboksila ili baloksavira nisu procenjivani. Ne očekuje se da oštećenje funkcije bubrega promeni eliminaciju baloksavir marboksila ili baloksavira.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu primećene klinički značajne razlike u farmakokinetikama baloksavira kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stadijum A i B) u poređenju sa zdravim kontrolnim ispitanicima sa očuvanom funkcijom jetre.

Farmakokinetika kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre nije procenjivana (videti odeljak 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

Produženje protrombinskog vremena (PV) i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV) uočeno je kod pacova pri izloženostima najmanje jednakim izloženosti kod ljudi na osnovu vrednosti $PIK_{0-24\text{ h}}$ pod određenim eksperimentalnim uslovima, tj. kada se lek uzimao natašte i kada je hrana bila autoklavirana ili tretirana zračenjem, što je rezultiralo stanjima sa manjkom ili nedostatkom vitamina K. Ovi efekti nisu primećeni u studijama sprovedenim na majmunima u trajanju do 4 nedelje pri najvećoj ispitivanoj dozi, kojom se postiže izloženost 8 puta veća od izloženosti kod ljudi na osnovu vrednosti $PIK_{0-24\text{ h}}$. Smatra se da je klinički značaj ovih podataka ograničen.

Nisu sprovedena ispitivanja kancerogenosti sa baloksavir marboksilom.

Prolek baloksavir marboksil i njegov aktivni oblik, baloksavir, ne smatraju se genotoksičnim, jer su bili negativni u testovima bakterijske reverzne mutacije i mikronukleusnim testovima na kultivisanim ćelijama sisara, a baloksavir marboksil pokazao se negativnim i u mikronukleusnom testu *in vivo* na glodarima.

Baloksavir marboksil nije uticao na plodnost kada se oralno daje mužjacima i ženkama pacova u dozama kojima se postiže izloženost ekvivalentna petostruko izloženosti kod ljudi na osnovu vrednosti $PIK_{0-24\text{ h}}$.

Baloksavir marboksil nije izazvao malformacije kod pacova ili zečeva.

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

Na kunićima je doza, kojom se prema vrednosti $PIK_{0-24\text{ h}}$ postiže izloženost 14 puta veća od izloženosti kod ljudi nakon primene maksimalne preporučene doze, izazvala toksičnost po skotnu ženku koja je imala za posledicu pobačaje i značajno povećanje učestalosti pojave plodova sa promenama na skeletu (cervikalno rebro). Promene na skeletu resorbovale su se tokom procesa rasta susednih cervikalnih pršljenova. Kod kunića je utvrđeno da doza kojom se postiže izloženost 6 puta veća od izloženosti kod ljudi na osnovu vrednosti $PIK_{0-24\text{ h}}$ nije bila povezana ni sa kakvim štetnim efektima.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja sprovedenom na pacovima nisu pronađeni dokazi štetnih efekata povezanih sa lekom kod ženki i mladunčadi čak ni pri najvećoj ispitivanoj dozi, kojom se postiže izloženost 5 puta veća od izloženosti kod ljudi na osnovu vrednosti $PIK_{0-24\text{ h}}$.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro film tablete:

Laktoza, monohidrat
Kroskarmeloza natrijum (E468)
Povidon (K25) (E1201)
Celuloza, mikrokristalna (E460)
Natrijum stearilfumarat

Film obloga tablete

Hipromeloza (E464)
Talk (E553b)

Titan-dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

Xofluza, film tablete, 20 mg
3 godine

Xofluza, film tablete, (1 x 40 mg)
5 godina

Xofluza, film tablete, (2 x 40 mg)
5 godina

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Xofluza, film tablete, 20 mg

Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC-Al blister koji sadrži 2 film tablete.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jedan blister sa 2 film tablete (ukupno 2 film tablete) i Uputstvo za lek.

Xofluza, film tablete, (1 x 40 mg)

Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC-Al blister koji sadrži 1 film tabletu.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jedan blister sa 1 film tabletom (ukupno 1 film tableta) i Uputstvo za lek.

Xofluza, film tablete, (2 x 40 mg)

Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC-Al blister koji sadrži 2 film tablete.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jedan blister sa 2 film tablete (ukupno 2 film tablete) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Brojevi prve dozvole:

Xofluza, 20 mg, film tablete: 515-01-01382-22-001

Xofluza, 40 mg, film tablete, (1 x 40 mg): 002699023 2024

Xofluza, 40 mg, film tablete, (2 x 40 mg): 515-01-01383-22-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Xofluza, 20 mg, film tablete: 30.03.2023.

Xofluza, 40 mg, film tablete, (1 x 40 mg): 10.07.2025.

Xofluza, 40 mg, film tablete, (2 x 40 mg): 30.03.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2025.