

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Xofluza 20 mg filmom obložene tablete  
Xofluza 40 mg filmom obložene tablete  
Xofluza 80 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Xofluza 20 mg

Jedna tableta sadrži 20 mg baloksavirmarboksila.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 77,9 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### Xofluza 40 mg

Jedna tableta sadrži 40 mg baloksavirmarboksila.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 155,8 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### Xofluza 80 mg

Jedna tableta sadrži 80 mg baloksavirmarboksila.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 311,6 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

### Xofluza 20 mg

Tableta

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

### Xofluza 40 mg

Tableta

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

## Xofluza 80 mg

### Tableta

Bijele do svjetložute, duguljaste filmom obložene tablete duljine približno 16,1 mm, s utisnutom oznakom „BXM80” s jedne strane.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

#### Liječenje gripe

Xofluza je indicirana za liječenje nekomplikirane gripe u bolesnika u dobi od 3 tjedna i starijih.

#### Profilaksa nakon izlaganja virusu gripe

Xofluza je indicirana za profilaksu nakon izlaganja virusu gripe u osoba u dobi od 3 tjedna i starijih.

Lijek Xofluza treba primijeniti u skladu sa službenim preporukama.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Doziranje

##### *Liječenje gripe*

Treba uzeti samo jednu dozu baloksavirmarboksila što je prije moguće unutar 48 sati od nastupa simptoma.

##### *Profilaksa nakon izlaganja virusu gripe*

Treba uzeti samo jednu dozu baloksavirmarboksila što je prije moguće unutar 48 sati nakon bliskog kontakta s osobom za koju se zna ili sumnja da ima gripu (vidjeti dio 5.1).

##### *Odrasli, adolescenti, djeca i dojenčad (u dobi od $\geq 3$ tjedna)*

Preporučena jednokratna peroralna doza baloksavirmarboksila određuje se na temelju tjelesne težine (vidjeti Tablicu 1).

Odrasli, adolescenti i djeca koja ne mogu progutati tablete ili imaju poteškoća s njihovim gutanjem te osobe kojima je potrebna enteralna primjena mogu umjesto ove formulacije primiti Xofluza granule za oralnu suspenziju. Vidjeti informacije o lijeku za Xofluza granule za oralnu suspenziju.

**Tablica 1. Doziranje baloksavirmarboksila prema tjelesnoj težini bolesnika (u dobi od  $\geq 3$  tjedna)**

| <b>Tjelesna težina bolesnika</b> | <b>Preporučena peroralna doza</b>                                                               |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 20 kg                          | Vidjeti informacije o lijeku za Xofluza granule za oralnu suspenziju                            |
| $\geq 20$ kg do < 80 kg          | Jednokratna doza od 40 mg,<br>koja se uzima kao 1 tableta od 40 mg<br>ILI<br>2 tablete od 20 mg |
| $\geq 80$ kg                     | Jednokratna doza od 80 mg,<br>koja se uzima kao 1 tableta od 80 mg<br>ILI<br>2 tablete od 40 mg |

Nema kliničkih podataka o primjeni višekratnih doza baloksavirmarboksila za liječenje nekomplikirane gripe ili profilaksu nakon izlaganja virusu gripe unutar iste sezone gripe.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje jetrene funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A ili B). Sigurnost i djelotvornost baloksavirmarboksila u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) nisu ustanovljene.

##### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost baloksavirmarboksila u nedonoščadi i djece mlađe od 3 tjedna nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### 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 katione, kao što su laksativi ili antacidi, kao ni s peroralnim dodacima prehrani koji sadrže željezo, cink, selenij, kalcij ili magnezij (vidjeti dio 4.5).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

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

#### 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.

#### Natrij

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

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

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

Lijekovi koji sadrže polivalentne katione mogli bi sniziti plazmatske koncentracije baloksavira. Xofluza se ne smije uzimati s lijekovima koji sadrže polivalentne katione, kao što su laksativi i antacidi, kao ni s peroralnim dodacima prehrani koji sadrže željezo, cink, selenij, kalcij ili magnezij.

## Imunosni odgovor na virus gripe

Nisu provedena ispitivanja interakcija između cjepiva protiv gripe i baloksavirmarboksila. U ispitivanjima provedenima kod prirodno stečene infekcije virusom gripe, liječenje lijekom Xofluza nije narušilo odgovor humoralnih protutijela na infekciju virusom gripe.

## Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

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

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni baloksavirmarboksila u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Xofluza tijekom trudnoće.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se baloksavirmarboksil ili baloksavir u majčino mlijeko. Baloksavirmarboksil i njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeko ženki štakora.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili se suzdržati od liječenja lijekom Xofluza uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

### Plodnost

U ispitivanjima baloksavirmarboksila na životinjama nisu primijećeni nikakvi učinci na plodnost mužjaka ni ženki (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Xofluza ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Nakon stavljanja lijeka u promet opažene 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 njezina učestalost procijenjena kao „manje česta”.

### Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave utvrđene su kod primjene baloksavirmarboksila nakon njegova stavljanja u promet (Tablica 2) na temelju spontanijh prijava i slučajeva iz programa neintervencijskih ispitivanja. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, a procijenjena kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definira se kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato

(ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 2. Nuspojave prijavljene u odraslih, adolescenata i pedijatrijskih bolesnika nakon stavljanja lijeka u promet**

| Klasifikacija organskih sustava   | Nuspojava (preporučeni pojam, MedDRA) | Učestalost  |
|-----------------------------------|---------------------------------------|-------------|
| Poremećaji imunosnog sustava      | anafilaksija <sup>a</sup>             | nepoznato   |
|                                   | anafilaktičke reakcije <sup>a</sup>   | nepoznato   |
|                                   | preosjetljivost <sup>a</sup>          | nepoznato   |
| Poremećaji probavnog sustava      | prolje <sup>b</sup>                   | često       |
|                                   | povraćanje <sup>b</sup>               | često       |
|                                   | ishemijski kolitis <sup>a</sup>       | nepoznato   |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | urtikarija <sup>b</sup>               | manje često |
|                                   | angioedem <sup>a</sup>                | nepoznato   |

<sup>a</sup>Nije prijavljeno u kliničkim ispitivanjima.

<sup>b</sup>Izračun učestalosti temelji se na završenim kliničkim ispitivanjima.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil baloksavirmarboksila u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 3 tjedna do < 12 godina) utvrđen je na temelju podataka prikupljenih u ispitivanjima primjene radi liječenja i profilakse nakon izlaganja virusu gripe te u bolesnika u dobi od 5 godina i starijih u ispitivanju prijenosa virusa gripe unutar kućanstva. U Tablici 3 navedene su nuspojave lijeka utvrđene na temelju iskustva iz kliničkih ispitivanja.

U pedijatrijskoj su populaciji nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni anafilaktička reakcija, anafilaksija, urtikarija i angioedem (oticanje lica, vjeđa i usana) (vidjeti Tablicu 2).

**Tablica 3. Nuspojave u djece prijavljene u kliničkim ispitivanjima**

| Klasifikacija organskih sustava   | Nuspojava (preporučeni pojam, MedDRA) | Učestalost |
|-----------------------------------|---------------------------------------|------------|
| Poremećaji probavnog sustava      | prolje                                | često      |
|                                   | povraćanje                            | često      |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | osip                                  | često      |

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Slučajevi predoziranja baloksavirmarboksilom 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 protulijeka za lijek Xofluza. U slučaju predoziranja treba uvesti standardnu potpornu skrb u skladu s bolesnikovim znakovima i simptomima.

S obzirom na visok stupanj 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 skupina: Antivirolici za sistemsku primjenu, ostali antivirolici, ATK oznaka: J05AX25.

#### Mehanizam djelovanja

Baloksavirmarboksil je predlijeak koji se hidrolizom pretvara u baloksavir, aktivni oblik koji ostvaruje aktivnost protiv gripe. Baloksavir djeluje na endonukleazu ovisnu o nukleotidu na 5' kraju glasničke RNA (tzv. 5' kapi) (engl. *cap-dependent endonuclease*, CEN) – enzim specifičan za virus gripe u polimeraznoj kiseloj (engl. *polymerase acidic*, PA) podjedinici polimeraznog kompleksa virusne RNA – 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 stanica (engl. *Madin-Darby Canine Kidney*, MDCK) medijan 50 %-tne učinkovite 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 stanicama, 90 %-tna učinkovita 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 mutacijama PA/I38T/F/M/N/S ili mutacijom PA/T20K izdvojeni *in vitro* ili u kliničkim ispitivanjima pokazuju smanjenu osjetljivost na baloksavir. Mutacije PA/I38T/F/M/N/S dovele su do povećanja vrijednosti EC<sub>50</sub> za 11 – 57 puta za viruse gripe tipa A odnosno 2 – 8 puta za viruse gripe tipa B. Mutacija PA/T20K dovela je do 7-strukog povećanja vrijednosti EC<sub>50</sub> za virus gripe tipa B.

U četirima ispitivanjima faze 3 u kojima se ocjenjivalo liječenje nekomplikirane gripe i ispitivanju faze 3b u kojemu se ocjenjivao prijenos virusa gripe unutar kućanstava nije utvrđena rezistencija na baloksavir u izolatima prikupljenima na početku ispitivanja. U dvama ispitivanjima baloksavirmarboksila provedenima u odraslih i adolescenata mutacije PA/I38T/M/N koje su se pojavile tijekom liječenja pronađene su u 36/370 (9,7 %) odnosno 15/290 (5,2 %) bolesnika liječenih baloksavirmarboksilom, ali ni u jednog bolesnika koji je primao placebo.

U ispitivanju faze 3 provedenom u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do < 12 godina (Ministone-2 (CP40563)) mutacije PA/I38T/M/S koje su se pojavile tijekom liječenja pronađene su u 11/57 (19,3 %) ispitanika zaraženih virusom gripe u skupini liječenoj baloksavirmarboksilom.

U ispitivanju faze 3 provedenom u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 1 godine (Ministone-1 (CP40559)) mutacije PA/I38T i PA/T20K pronađene su u 2 od 13 (15,4 %) ispitanika zaraženih virusom gripe liječenih baloksavirmarboksilom.

U ispitivanju faze 3 u kojem se ocjenjivala profilaksa nakon izlaganja virusu gripe (Blockstone (1719T0834)), mutacije PA/I38T/M pronađene su u 10 od 374 (2,7 %) ispitanika liječenih baloksavirmarboksilom. Supstitucije PA/I38 nisu pronađene u ispitanika koji su primali placebo, uz izuzetak 2 ispitanika koji su primili baloksavirmarboksil kao spasonosnu terapiju.

U ispitivanju faze 3b u kojemu se ocjenjivao prijenos virusa gripe unutar kućanstava, mutacije PA/I38M/N/T koje su se pojavile tijekom liječenja pronađene su u 15 od 208 (7,2 %) indeksnih bolesnika zaraženih virusom gripe u skupini liječenoj baloksavirmarboksilom.

Baloksavir je aktivan *in vitro* protiv virusa gripe koje se smatra rezistentnima 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 nekomplikirane gripe*

##### Odrasli i adolescentni bolesnici

Capstone 1 (1601T0831) bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze 3 provedeno u Japanu i SAD-u radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila u obliku tableta u usporedbi s placebom i oseltamivirom u zdravih odraslih i adolescentnih bolesnika (u dobi od  $\geq 12$  godina i  $\leq 64$  godine) s nekomplikiranom gripom. Bolesnici su bili randomizirani za primanje baloksavirmarboksila (bolesnici tjelesne težine od 40 kg do  $< 80$  kg primili su 40 mg, dok su oni tjelesne težine  $\geq 80$  kg primili 80 mg), oseltamivira u dozi od 75 mg dvaput na dan tijekom 5 dana (samo ako su imali  $\geq 20$  godina) ili placebo. Lijek je primijenjen unutar 48 sati od prvog nastupa simptoma.

Ukupno je bilo uključeno 1436 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, vrućice ili zimice, boli u mišićima ili zglobovima i umora). Baloksavirmarboksil je ostvario statistički značajno skraćenje vremena do ublažavanja simptoma u usporedbi s placebom (Tablica 4).

**Tablica 4. Capstone 1: Vrijeme do ublažavanja simptoma (baloksavirmarboksil u odnosu na placebo), zaražena populacija predviđena za liječenje (engl. *intention-to-treat infected, ITTI*)\***

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

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

\*ITTI populaciju činili su bolesnici koji su primili ispitivani lijek i imali potvrđenu dijagnozu gripe. Potvrda gripe temeljila se na rezultatu RT-PCR testa 1. dana.

Kad se skupina koja je primala baloksavirmarboksil usporedila s 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 u bolesnika kod kojih su simptomi bili prisutni  $> 0$  i  $\leq 24$  sata iznosio je 49,3 (44,0; 53,1) sata uz baloksavirmarboksil te 82,1 (69,5; 92,9) sat uz placebo, dok je u bolesnika kod kojih su simptomi bili prisutni  $> 24$  i  $\leq 48$  sati iznosio 66,2 (54,4; 74,7) sata uz baloksavirmarboksil te 79,4 (69,0; 91,1) sata uz placebo.

Medijan vremena do povlačenja vrućice u bolesnika liječenih baloksavirmarboksilom iznosio je 24,5 sati (95 % CI: 22,6; 26,6), dok je u onih koji su primali placebo iznosio 42,0 sati (95 % CI: 37,4; 44,6). Nije opažena razlika u trajanju vrućice između skupine koja je primala baloksavirmarboksil i one liječene oseltamivirom.

Capstone 2 (1602T0832) bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze 3 provedeno radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila u obliku tableta u usporedbi s placebom i oseltamivirom u odraslih i adolescentnih bolesnika (u dobi od  $\geq 12$  godina) s nekomplikiranom gripom i najmanje jednim faktorom povezanim s domaćinom koji ih je činio podložnima razvoju komplikacija. Bolesnici su bili randomizirani za primanje jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila (prema tjelesnoj težini, jednako kao u ispitivanju Capstone 1), oseltamivira u dozi od 75 mg dvaput na dan tijekom 5 dana ili placeba. Lijek je primijenjen unutar 48 sati od prvog nastupa simptoma.

Od ukupno 2184 bolesnika, njih 59 bilo je u dobi između  $\geq 12$  i  $\leq 17$  godina, njih 446 bilo je u dobi između  $\geq 65$  i  $\leq 74$  godine, 142 bolesnika bila su u dobi između  $\geq 75$  i  $\leq 84$  godine, a 14 bolesnika imalo je  $\geq 85$  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, vrućice ili zimice, boli u mišićima ili zglobovima i umora). Baloksavirmarboksil je ostvario statistički značajno skraćanje vremena do poboljšanja simptoma u usporedbi s placebom (Tablica 5).

**Tablica 5. Capstone 2: Vrijeme do poboljšanja simptoma gripe (baloksavirmarboksil u odnosu na placebo), ITTI populacija**

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

Kad se skupina koja je primala baloksavirmarboksil usporedila 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 u bolesnika kod kojih su simptomi bili prisutni  $> 0$  i  $\leq 24$  sata iznosio je 68,6 (62,4; 78,8) sati uz baloksavirmarboksil te 99,1 (79,1; 112,6) sat uz placebo, dok je u bolesnika kod kojih su simptomi bili prisutni  $> 24$  i  $\leq 48$  sati iznosio 79,4 (67,9; 96,3) sata uz baloksavirmarboksil 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 skupini liječenoj baloksavirmarboksilom nego u onoj koja je primala placebo, ali ne i u usporedbi sa skupinom liječenom oseltamivirom (vidjeti Tablicu 6). U podskupini bolesnika zaraženih virusom tipa B, medijan vremena do poboljšanja simptoma gripe bio je kraći u skupini liječenoj baloksavirmarboksilom nego u skupini koja je primala placebo i onoj liječenoj oseltamivirom (vidjeti Tablicu 6).

**Tablica 6. Vrijeme do poboljšanja simptoma prema podtipu virusa gripe, ITTI populacija**

| <b>Vrijeme do poboljšanja simptoma (sati)</b><br><b>Medijan [95 % CI]</b> |                                 |                                   |                                   |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Virus</b>                                                              | <b>Baloksavirmarboksil</b>      | <b>Placebo</b>                    | <b>Oseltamivir</b>                |
| A/H3                                                                      | 75,4<br>[62,4; 91,6]<br>N = 180 | 100,4<br>[88,4; 113,4]<br>N = 185 | 68,2<br>[53,9; 81,0]<br>N = 190   |
| B                                                                         | 74,6<br>[67,4; 90,2]<br>N = 166 | 100,6<br>[82,8; 115,8]<br>N = 167 | 101,6<br>[90,5; 114,9]<br>N = 148 |

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

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

*Pedijatrijski bolesnici (u dobi od 1 do < 12 godina)*

Ministone-2 (CP40563) bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje dizajnirano tako da ocijeni sigurnost, djelotvornost i farmakokinetiku jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila u obliku granula za oralnu suspenziju u usporedbi s oseltamivirom u inače zdravih pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do < 12 godina) sa simptomima sličnim gripi.

Ukupno su 173 bolesnika bila randomizirana u omjeru 2:1 za primanje jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila određene na temelju tjelesne težine (2 mg/kg u bolesnika tjelesne težine < 20 kg ili 40 mg u bolesnika tjelesne težine ≥ 20 kg) ili za primanje oseltamivira (u dozi određenoj na temelju tjelesne težine) tijekom 5 dana. Bolesnici su po potrebi mogli primiti i paracetamol. Bolesnici s faktorima povezanim s domaćinom koji su ih činili podložnima razvoju komplikacija (14 % [25/173]) bili su uključeni u ispitivanje. Prevladavajući soj virusa gripe u ovom ispitivanju bio je podtip A/H3. Primarni cilj je bio usporediti sigurnost jednokratne doze baloksavirmarboksila i 5-dnevnog liječenja oseltamivirom primijenjenim dvaput na dan. Sekundarni cilj je bio usporediti djelotvornost baloksavirmarboksila i oseltamivira na temelju mjera ishoda za djelotvornost, uključujući vrijeme do ublažavanja znakova i simptoma gripe (kašalj i nosni simptomi, vrijeme do povratka normalnog zdravstvenog stanja i aktivnosti te trajanje vrućice).

Vrijeme do ublažavanja znakova i simptoma gripe bilo je usporedivo između skupine koja je primala baloksavirmarboksil (medijan: 138,1 sat [95 % CI: 116,6; 163,2]) i one koja je primala oseltamivir (medijan: 150 sati [95 % CI: 115,0; 165,7]) (vidjeti Tablicu 7).

**Tablica 7. Vrijeme do ublažavanja znakova i simptoma gripe, ITTI populacija**

| <b>Vrijeme do ublažavanja simptoma (medijan [sati])</b> |                                             |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Baloksavirmarboksil<br/>(95 % CI)<br/>N = 80</b>     | <b>Oseltamivir<br/>(95 % CI)<br/>N = 43</b> |
| 138,1<br>(116,6; 163,2)                                 | 150,0<br>(115,0; 165,7)                     |

Medijan trajanja vrućice bio je usporediv između skupine koja je primala baloksavirmarboksil (41,2 sata [95 % CI: 24,5; 45,7]) i skupine koja je primala oseltamivir (46,8 sati [95 % CI: 30,0; 53,5]).

Ukupna incidencija komplikacija povezanih s gripom (smrt, hospitalizacija, pneumonija, bronhitis, sinusitis, upala srednjeg uha, encefalitis/encefalopatija, febrilne konvulzije, miozitis) iznosila je 7,4 % (6/81 bolesnika) u skupini liječenoj baloksavirmarboksilom i 7 % (3/43 bolesnika) u skupini liječenoj oseltamivirom. Incidencija upale srednjeg uha iznosila je 3,7 % (3/81 bolesnika) u skupini liječenoj baloksavirmarboksilom odnosno 4,7 % (2/43 bolesnika) u skupini liječenoj oseltamivirom. Sinusitis, pneumonija i bronhitis javili su se u po jednog bolesnika iz skupine liječene baloksavirmarboksilom, a febrilne konvulzije u jednog bolesnika iz skupine liječene oseltamivirom.

#### Pedijatrijski bolesnici (u dobi od < 1 godine)

Ministone-1 (CP40559) bilo je multicentrično, otvoreno, neusporedno ispitivanje provedeno radi ocjene sigurnosti, farmakokinetike i djelotvornosti jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od < 1 godine) sa simptomima nalik gripi. Najmlađi uključeni bolesnik bio je star 3 tjedna. Ekstrapolacija podataka o djelotvornosti na djecu mlađu od 1 godine temeljila se na usklađivanju izloženosti s onom u odraslih osoba i starije djece.

Ukupno je 48 bolesnika primilo jednokratnu peroralnu dozu baloksavirmarboksila određenu na temelju tjelesne težine i dobi (2 mg/kg u bolesnika u dobi od  $\geq 3$  mjeseca (N = 39), 1 mg/kg u bolesnika u dobi od  $\geq 4$  tjedna do < 3 mjeseca (N = 8) i 1 mg/kg u bolesnika u dobi od < 4 tjedna (N = 1)). Prevladavajući soj virusa gripe u ovom ispitivanju bio je podtip A/H3. Primarni cilj je bio ocijeniti sigurnost i farmakokinetiku jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila. Sekundarni cilj je bio ocijeniti djelotvornost baloksavirmarboksila na temelju mjera ishoda za djelotvornost, uključujući vrijeme do ublažavanja znakova i simptoma gripe (kašalj i nosni simptomi, vrijeme do povratka normalnog zdravstvenog stanja i aktivnosti te trajanje vrućice). Nisu utvrđeni novi sigurnosni problemi.

#### *Profilaksa nakon izlaganja virusu gripe*

Blockstone (1719T0834) je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze 3 provedeno u 749 ispitanika u Japanu radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila u obliku tableta ili granula za oralnu suspenziju u usporedbi s placebom za profilaksu nakon izlaganja virusu gripe. Ispitanici su bili članovi kućanstva indeksnih bolesnika zaraženih virusom gripe.

Bilo je 607 ispitanika u dobi od  $\geq 12$  godina i 142 ispitanika u dobi od 1 do < 12 godina koji su primili ili baloksavirmarboksil u dozi određenoj prema tjelesnoj težini, jednako kao u ispitivanjima liječenja gripe, ili placebo. Većina ispitanika (73,0 %) uključena je unutar 24 sata od nastupa simptoma u skupini indeksnih bolesnika. Prevladavajući sojevi virusa gripe među indeksnim bolesnicima bili su podtip A/H3 (48,6 %) i podtip A/H1N1pdm (47,5 %), a nakon njih je slijedio virus gripe tipa B (0,7 %).

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je udio članova kućanstva zaraženih virusom gripe u kojih su se pojavili vrućica 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 skupini koja je primala placebo na 1,9 % u skupini liječenoj baloksavirmarboksilom (vidjeti Tablicu 8).

**Tablica 8. Udio ispitanika s virusom gripe, vrućicom i najmanje jednim respiratornim simptomom (baloksavir u odnosu na placebo)**

| <b>Udio ispitanika s virusom gripe, vrućicom i najmanje jednim respiratornim simptomom (%), modificirana populacija predviđena za liječenje (engl. <i>modified intent-to-treat</i>, mITT)*</b> |                                 |                                                  |                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Baloksavirmarboksil<br/>(95 % CI)</b>                                                                                                                                                       | <b>Placebo<br/>(95 % CI)</b>    | <b>Prilagođen omjer<br/>rizika<br/>(95 % CI)</b> | <b>p-vrijednost</b> |
| N = 374<br>1,9<br>(0,8; 3,8)                                                                                                                                                                   | N = 375<br>13,6<br>(10,3; 17,5) | 0,14<br>(0,06; 0,30)                             | < 0,0001            |
| <b>Udio ispitanika u dobi od ≥ 12 godina s virusom gripe, vrućicom i najmanje jednim respiratornim simptomom (%)</b>                                                                           |                                 |                                                  |                     |
| N = 303<br>1,3<br>(0,4; 3,3)                                                                                                                                                                   | N = 304<br>13,2<br>(9,6; 17,5)  | 0,10<br>(0,04; 0,28)                             | < 0,0001            |
| <b>Udio ispitanika u dobi od 1 do &lt; 12 godina s virusom gripe, vrućicom i najmanje jednim respiratornim simptomom (%)</b>                                                                   |                                 |                                                  |                     |
| N = 71<br>4,2<br>(0,9; 11,9)                                                                                                                                                                   | N = 71<br>15,5<br>(8; 26)       | 0,27<br>(0,08; 0,90)                             | 0,0339              |

\*mITT populaciju činili su svi randomizirani ispitanici koji su primili ispitivani lijek i za koje su postojali podaci o djelotvornosti nakon početka ispitivanja među članovima kućanstva indeksnih bolesnika zaraženih virusom gripe. mITT populacija analizirana je onako kako je randomizirana.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

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

Farmakokinetički parametri baloksavira opisani su u zdravih odraslih ispitanika i u bolesnika sa simptomima sličnim gripi. Farmakokinetika baloksavira najbolje je opisana populacijskim farmakokinetičkim modelom s dispozicijom u dva odjeljka te apsorpcijom i eliminacijom prvog reda, uključujući sigmoidni  $E_{max}$  model za kvantifikaciju sazrijevanja klirensa s porastom dobi u dojenčadi. Utvrđeno je da tjelesna težina i rasa imaju značajan utjecaj na farmakokinetiku.

Nakon jednokratne primjene terapijskih doza baloksavirmarboksila u odraslih, procijenjena srednja vrijednost  $AUC_{0-inf}$  baloksavira iznosila je 9580 ng·h/ml u azijskoj populaciji odnosno 4750 ng·h/ml u ne-azijskoj populaciji, a procijenjena srednja vrijednost  $C_{max}$  iznosila je 95,2 ng/ml u azijskoj odnosno 62,4 ng/ml u ne-azijskoj populaciji.

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

### Učinak hrane

U ispitivanju učinka hrane nakon primjene baloksavirmarboksila u dozi od 40 mg zdravim dobrovoljcima, maksimalna koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) baloksavira smanjila se za 48 %

(geometrijska srednja vrijednost (koeficijent varijacije [engl. *coefficient of variation*, CV] %) od 67,6 (40,0) naspram 130 (24,1) ng/ml), a njegova površina ispod krivulje (engl. *area under the curve*, AUC<sub>0-inf</sub>) za 36 % (geometrijska srednja vrijednost (standardna devijacija [SD]): 4540 (38,8) naspram 7090 (19,6) ng.h/ml) kod primjene s hranom (uz obrok s približno 400 – 500 kcal od čega su 150 kcal činile masti) u odnosu na primjenu natašte. T<sub>max</sub> se nije promijenio u prisutnosti hrane. U kliničkim ispitivanjima nisu opažene 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 tijekom terminalne faze eliminacije (V<sub>z</sub>/F) nakon jednokratne peroralne primjene baloksavirmarboksila iznosi približno 1180 l u bijelaca te 647 l u japanskih ispitanika. Procijenjene vrijednosti populacijskih farmakokinetičkih parametara bile su sljedeće: 260 l za prividni periferni volumen distribucije (V<sub>p</sub>/F) te 489 l za prividni središnji volumen distribucije (V<sub>c</sub>/F) u azijskoj populaciji odnosno 735 l za prividni središnji volumen distribucije u ne-azijskoj populaciji.

### Biotransformacija

Baloksavir se prvenstveno metabolizira 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 baloksavirmarboksil i baloksavir inhibirati izoenzime iz obitelji CYP ili UGT niti uzrokovati značajnu indukciju CYP enzima.

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

### Izlučivanje

Nakon primjene jednokratne peroralne doze od 40 mg [<sup>14</sup>C]-označenog baloksavirmarboksila 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

Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza procijenjen prividni klirens iz plazme (CL/F) baloksavira iznosi 5,47 l/h u azijskoj populaciji odnosno 11,02 l/h u ne-azijskoj populaciji. Prividno terminalno poluvrijeme eliminacije (t<sub>1/2,z</sub>) baloksavira nakon primjene jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila u odraslih, adolescentnih i pedijatrijskih ispitanika bijele rase iznosi 79,1 sat, 50,3 sata odnosno 29,4 sata. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, prividni peroralni klirens (CL/F) i prividni središnji volumen distribucije (V<sub>c</sub>/F) baloksavira povećavali su se s tjelesnom težinom s različitim eksponentima pa je poluvijek kraći u bolesnika manje tjelesne težine (tj. t<sub>1/2</sub> je kraći u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na odrasle) (vidjeti Tablicu 9 i odlomak „Rasa” u nastavku).

**Tablica 9. Poluvijek baloksavira prema dobi i rasnoj pripadnosti**

|                                                            | <b>Dob &lt; 12 godina</b> |                | <b>Dob ≥ 12 godina</b> |                |
|------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------|------------------------|----------------|
|                                                            | <b>Ne-Azijati</b>         | <b>Azijati</b> | <b>Ne-Azijati</b>      | <b>Azijati</b> |
| <b>t<sub>1/2</sub> (h)<br/>Srednja<br/>vrijednost (SD)</b> | 29,4 (9,9)                | 35,6 (8,17)    | 50,3 (12,6)            | 59,6 (13,5)    |

Linearnost/nelinearnost

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

Posebne populacije*Tjelesna težina*

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, tjelesna težina značajna je kovarijata za farmakokinetiku baloksavira, neovisno o dobi. I u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika preporuke za doziranje baloksavirmarboksila temelje se na tjelesnoj težini (vidjeti dio 4.2).

*Spol*

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

*Rasa*

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, rasa je uz tjelesnu težinu kovarijata neovisna o dobi za CL/F i Vc/F baloksavira; međutim, nije potrebno prilagođavati dozu baloksavirmarboksila s obzirom na rasu.

*Dob*

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi na temelju podataka o plazmatskim koncentracijama baloksavira među ispitanicima u dobi od 1 do 85 godina iz kliničkih ispitivanja utvrđeno je da dob nije relevantna kovarijata za farmakokinetiku baloksavira. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi koja je obuhvatila 57 pedijatrijskih bolesnika mlađih od 1 godine dob je značajno utjecala na CL/F baloksavira; procijenjeni poluvijek sazrijevanja iznosio je 38,3 tjedna. Međutim, nije potrebno prilagođavati dozu baloksavirmarboksila na temelju dobi.

*Pedijatrijska populacija*

Podaci o farmakokinetici baloksavira prikupljeni su u bolesnika u dobi od 3 tjedna do < 12 godina. Režimom doziranja prilagođenim tjelesnoj težini (2 mg/kg za težinu do 20 kg i 40 mg za težinu ≥ 20 kg) postiže se izloženost baloksaviru slična onoj kod primjene terapijskih doza baloksavirmarboksila u odraslih (40 mg za odrasle bolesnike tjelesne težine < 80 kg odnosno 80 mg za odrasle bolesnike tjelesne težine ≥ 80 kg) i u azijskoj populaciji i u ostalim populacijama (vidjeti Tablicu 10).

**Tablica 10. Srednja vrijednost (5. – 95. percentil) farmakokinetičkih parametara baloksavira u bolesnika ne-azijskog podrijetla u dobi od 3 tjedna i starijih liječenih jednokratnom peroralnom dozom baloksavirmarboksila**

| Dobna skupina                 | Dozna skupina* | N   | AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng·h/ml) | C <sub>max</sub><br>(ng/ml) | C <sub>72</sub><br>(ng/ml) | T <sub>max</sub><br>(h) | T <sub>1/2</sub><br>(h) |
|-------------------------------|----------------|-----|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| od 22 do<br>< 28 dana         | 1 mg/kg**      | 1   | 2640<br>[ND; ND]***               | 66,9<br>[ND; ND]            | 8,71<br>[ND; ND]           | 5<br>[ND; ND]           | 23,4<br>[ND; ND]        |
| od 28 dana do<br>< 3 mjeseca  | 1 mg/kg**      | 8   | 2580<br>[864; 4880]               | 57,1<br>[37,1; 80,4]        | 9,53<br>[1,3; 20,3]        | 6,5<br>[2; 13]          | 25,2<br>[13; 32,8]      |
| od 3 mjeseca do<br>< 1 godine | 2 mg/kg        | 37  | 5670<br>[1800; 11 900]            | 144<br>[48,8; 294]          | 18,4<br>[4,43; 41,5]       | 5,09<br>[2; 13]         | 22,9<br>[15,5; 30,3]    |
| od 1 do<br>< 2 godine         | 2 mg/kg        | 8   | 3260<br>[1670; 5970]              | 95,5<br>[33,1; 215]         | 10,0<br>[2,02; 14,2]       | 3,56<br>[1,5; 7]        | 23<br>[11,6; 38,8]      |
| od 2 do<br>< 12 godina        | 2 mg/kg        | 32  | 4490<br>[765; 9070]               | 116<br>[21,4; 272]          | 15,0<br>[3,06; 32,2]       | 3,94<br>[1,5; 7,5]      | 24,2<br>[17,4; 35,3]    |
|                               | 40 mg          | 64  | 4650<br>[1770; 9130]              | 87,1<br>[31,1; 147]         | 19,1<br>[7,36; 39,2]       | 5,51<br>[2,5; 10,5]     | 33,8<br>[21,7; 52,4]    |
| od 12 do<br>< 18 godina       | 40 mg          | 44  | 3520<br>[1230; 7470]              | 52,7<br>[17,5; 94,3]        | 15,5<br>[5,76; 31,2]       | 4,32<br>[1,5; 7,5]      | 42,9<br>[32; 69]        |
|                               | 80 mg          | 13  | 6600<br>[2730; 11 600]            | 83,7<br>[43,9; 147]         | 29,6<br>[12,1; 51,7]       | 5,19<br>[1; 13]         | 50,7<br>[34,2; 64,5]    |
| 18 godina i stariji           | 40 mg          | 310 | 3470<br>[1440; 6350]              | 47,4<br>[20,6; 86,2]        | 15,4<br>[6,36; 27,8]       | 4,67<br>[1,5; 10]       | 47,7<br>[31,2; 67,5]    |
|                               | 80 mg          | 338 | 5880<br>[2270; 11 200]            | 73,4<br>[27,5; 141]         | 26,2<br>[10,7; 49,4]       | 5,19<br>[2; 11]         | 52,8<br>[33,6; 76,2]    |

\* Dozne skupine temelje se na tjelesnoj težini: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg do < 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

\*\* Za dobne kategorije bez opaženih farmakokinetičkih vrijednosti kod primjene preporučene doze baloksavirmarboksila, populacijsko farmakokinetičko modeliranje predviđa da se dozom od 2 mg/kg u djece u dobi od 22 dana do 3 mjeseca postiže izloženost slična onoj u odraslih osoba i starije djece.

\*\*\* ND: Nije dostupno

Farmakokinetika baloksavira u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 3 tjedna nije ustanovljena.

#### Starije osobe

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

#### Oštećenje jetrene funkcije

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

Farmakokinetika u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije nije se ocjenjivala (vidjeti dio 4.2).

#### Oštećenje bubrežne funkcije

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

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

U štakora je primijećeno produljenje protrombinskog vremena (PV) i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV) pri razinama izloženosti barem jednakima izloženosti u ljudi prema vrijednosti  $AUC_{0-24h}$  pod posebnim eksperimentalnim uvjetima, 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 tjedna ni pri najvećoj ispitivanoj dozi, kojom se postiže izloženost 8 puta veća od izloženosti u ljudi prema vrijednosti  $AUC_{0-24h}$ . Smatra se da je klinička važnost tih podataka ograničena.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti baloksavirmarboksila.

Predlijek baloksavirmarboksil i njegov aktivni oblik baloksavir ne smatraju se genotoksičnima jer su se pokazali negativnima u testovima bakterijske reverzne mutacije i mikronukleusnim testovima na uzgojenim stanicama sisavaca, a baloksavirmarboksil pokazao se negativnim i u mikronukleusnom testu *in vivo* na glodavcima.

Baloksavirmarboksil nije utjecao na plodnost nakon peroralne primjene mužjacima i ženkama štakora u dozama kojima se postiže izloženost 5 puta veća od izloženosti u ljudi prema vrijednosti  $AUC_{0-24h}$ .

Baloksavirmarboksil nije uzrokovao malformacije u štakora ni kunića.

U ispitivanju embriofetalnog razvoja nakon svakodnevne peroralne primjene baloksavirmarboksila ženkama štakora 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 u ljudi prema vrijednosti  $AUC_{0-24h}$ .

U kunića je doza kojom se prema vrijednosti  $AUC_{0-24h}$  postiže izloženost 14 puta veća od izloženosti u ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze dovela do pobačaja i značajnog porasta incidencije plodova s promjenama na kosturu (cervikalno rebro). Promjene na kosturu resorbirale su se tijekom procesa rasta susjednih cervikalnih kralježaka. U kunića je utvrđeno da doza kojom se postiže izloženost 6 puta veća od izloženosti u ljudi prema vrijednosti  $AUC_{0-24h}$  nije bila povezana ni s kakvim štetnim učincima.

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

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Jezgra tablete

laktoza hidrat  
karmelozanatrij, umrežena (E468)  
povidon (K25) (E1201)  
celuloza, mikrokristalična (E460)  
natrijev stearilfumarat

#### Film ovojnica

hipromeloza (E464)  
talk (E553b)  
titanijev dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

*Xofluza 20 mg i 40 mg filmom obložene tablete*

7 godina.

*Xofluza 80 mg filmom obložene tablete*

5 godina.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

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

Veličine pakiranja

*Xofluza 20 mg filmom obložene tablete*

1 blister koji sadrži 2 filmom obložene tablete

*Xofluza 40 mg filmom obložene tablete*

1 blister koji sadrži 1 filmom obloženu tabletu  
1 blister koji sadrži 2 filmom obložene tablete

*Xofluza 80 mg filmom obložene tablete*

1 blister koji sadrži 1 filmom obloženu tabletu

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/20/1500/001  
EU/1/20/1500/002  
EU/1/20/1500/003  
EU/1/20/1500/004

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 7. siječnja 2021.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. studenog 2025.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<https://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

Xofluza 2 mg/ml granule za oralnu suspenziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 2 mg baloksavirmarboksila.  
Jedna bočica sadrži 40 mg baloksavirmarboksila.

### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

20 ml oralne suspenzije sadrži 1,03 mmol (ili 23,6 mg) natrija i 700 mg maltitola.  
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule za oralnu suspenziju.  
Bijele do svjetložute granule.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Liječenje gripe

Xofluza je indicirana za liječenje nekomplikirane gripe u bolesnika u dobi od 3 tjedna i starijih.

#### Profilaksa nakon izlaganja virusu gripe

Xofluza je indicirana za profilaksu nakon izlaganja virusu gripe u osoba u dobi od 3 tjedna i starijih.

Lijek Xofluza treba primijeniti u skladu sa službenim preporukama.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

##### *Liječenje gripe*

Treba uzeti samo jednu dozu baloksavirmarboksila što je prije moguće unutar 48 sati od nastupa simptoma.

##### *Profilaksa nakon izlaganja virusu gripe*

Treba uzeti samo jednu dozu baloksavirmarboksila što je prije moguće unutar 48 sati nakon bliskog kontakta s osobom za koju se zna ili sumnja da ima gripu (vidjeti dio 5.1).

##### *Odrasli, adolescenti, djeca i dojenčad (u dobi od $\geq 3$ tjedna)*

Preporučena jednokratna peroralna doza baloksavirmarboksila određuje se na temelju tjelesne težine (vidjeti Tablicu 1).

Odrasli, adolescenti i djeca tjelesne težine  $\geq 20$  kg koji mogu progutati tablete mogu umjesto ove formulacije primiti Xofluza tablete u dozi od 40 mg ili 80 mg, ovisno o tjelesnoj težini bolesnika. Za informacije o doziranju vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Xofluza tablete.

**Tablica 1. Doziranje baloksavirmarboksila prema tjelesnoj težini bolesnika (u dobi od  $\geq 3$  tjedna)**

| Tjelesna težina bolesnika (kg) | Preporučena jednokratna doza oralne suspenzije | Volumen oralne suspenzije* |
|--------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|
| < 20 kg                        | 2 mg po kg tjelesne težine                     | 1 ml po kg tjelesne težine |
| $\geq 20$ kg do < 80 kg        | 40 mg                                          | 20 ml                      |
| $\geq 80$ kg                   | 80 mg                                          | 40 ml**                    |

\*Volumen suspenzije u bočici nakon rekonstitucije iznosi 22 ml. Točan volumen koji treba primijeniti potrebno je odmjeriti štrcaljkama za usta koje su uključene u pakiranje lijeka, npr. 20 ml suspenzije daje preporučenu jednokratnu dozu od 40 mg.

\*\*Za primjenu doze potrebne su 2 bočice Xofluza granula za oralnu suspenziju.

Nema kliničkih podataka o primjeni višekratnih doza baloksavirmarboksila za liječenje nekomplikirane gripe ili profilaksu nakon izlaganja virusu gripe unutar iste sezone gripe.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje jetrene funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A ili B). Sigurnost i djelotvornost baloksavirmarboksila u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) nisu ustanovljene.

##### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost baloksavirmarboksila u nedonoščadi i djece mlađe od 3 tjedna nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Za peroralnu ili enteralnu primjenu.

Xofluza se može uzeti s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Granule za oralnu suspenziju i pripremljena oralna suspenzija ne smiju se miješati s hranom. Bilo kakvo miješanje osim preporučenoga odgovornost je zdravstvenog radnika ili korisnika.

Xofluza se ne smije uzimati s lijekovima koji sadrže polivalentne katione, kao što su laksativi ili antacidi, kao ni s peroralnim dodacima prehrani koji sadrže željezo, cink, selenij, kalcij ili magnezij (vidjeti dio 4.5).

Preporučuje se da Xofluza granule za oralnu suspenziju rekonstituiraju zdravstveni radnik prije izdavanja lijeka. Ako oralnu suspenziju rekonstituiraju bolesnik ili njegovatelj, mora ih se upozoriti da pročitaju upute za uporabu prije pripreme i primjene lijeka.

Za upute o rekonstituciji Xofluza granula prije primjene vidjeti dio 6.6.

Nakon rekonstitucije lijek je sivkasto bijela, bijela do svjetložuta neprozirna suspenzija.

Preporučena doza može se primijeniti putem sonde za enteralno hranjenje. Sondu treba isprati vodom prije i nakon primjene lijeka Xofluza. Slijedite upute proizvođača sonde za hranjenje kako biste primijenili lijek, vidjeti dio 6.6.

#### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

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

##### Natrij

Ovaj lijek sadrži 23,6 mg natrija u 20 ml oralne suspenzije, što odgovara 1,2 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

##### Maltitol

Ovaj lijek sadrži 700 mg maltitola u 20 ml oralne suspenzije. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

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

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

Lijekovi koji sadrže polivalentne katione mogli bi sniziti plazmatske koncentracije baloksavira. Xofluza se ne smije uzimati s lijekovima koji sadrže polivalentne katione, kao što su laksativi i antacidi, kao ni s peroralnim dodacima prehrani koji sadrže željezo, cink, selenij, kalcij ili magnezij.

##### Imunosni odgovor na virus gripe

Nisu provedena ispitivanja interakcija između cjepiva protiv gripe i baloksavirmarboksila. U ispitivanjima provedenima kod prirodno stečene infekcije virusom gripe, liječenje lijekom Xofluza nije narušilo odgovor humoralnih protutijela na infekciju virusom gripe.

##### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

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

##### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni baloksavirmarboksila u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Xofluza tijekom trudnoće.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se baloksavirmarboksil ili baloksavir u majčino mlijeko. Baloksavirmarboksil i njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeko ženki štakora.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili se suzdržati od liječenja lijekom Xofluza uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

### Plodnost

U ispitivanjima baloksavirmarboksila na životinjama nisu primijećeni nikakvi učinci na plodnost mužjaka ni ženki (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Xofluza ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Nakon stavljanja lijeka u promet opažene 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 njezina učestalost procijenjena kao „manje česta”.

### Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave utvrđene su kod primjene baloksavirmarboksila nakon njegova stavljanja u promet (Tablica 2) na temelju spontanijih prijava i slučajeva iz programa neintervencijskih ispitivanja. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, a procijenjena kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definira se kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\,000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 2. Nuspojave prijavljene u odraslih, adolescenata i pedijatrijskih bolesnika nakon stavljanja lijeka u promet**

| Klasifikacija organskih sustava   | Nuspojava (preporučeni pojam, MedDRA) | Učestalost  |
|-----------------------------------|---------------------------------------|-------------|
| Poremećaji imunosnog sustava      | anafilaksija <sup>a</sup>             | nepoznato   |
|                                   | anafilaktičke reakcije <sup>a</sup>   | nepoznato   |
|                                   | preosjetljivost <sup>a</sup>          | nepoznato   |
| Poremećaji probavnog sustava      | proljevo <sup>b</sup>                 | često       |
|                                   | povraćanje <sup>b</sup>               | često       |
|                                   | ishemijski kolitis <sup>a</sup>       | nepoznato   |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | urtikarija <sup>b</sup>               | manje često |
|                                   | angioedem <sup>a</sup>                | nepoznato   |

<sup>a</sup>Nije prijavljeno u kliničkim ispitivanjima.

<sup>b</sup>Izračun učestalosti temelji se na završenim kliničkim ispitivanjima.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil baloksavirmarboksila u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 3 tjedna do  $< 12$  godina) utvrđen je na temelju podataka prikupljenih u ispitivanjima primjene radi liječenja i profilakse nakon izlaganja virusu gripe te u bolesnika u dobi od 5 godina i starijih u ispitivanju prijenosa virusa gripe

unutar kućanstva. U Tablici 3 navedene su nuspojave lijeka utvrđene na temelju iskustva iz kliničkih ispitivanja.

U pedijatrijskoj su populaciji nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni anafilaktička reakcija, anafilaksija, urtikarija i angioedem (oticanje lica, vjeđa i usana) (vidjeti Tablicu 2).

**Tablica 3. Nuspojave u djece prijavljene u kliničkim ispitivanjima**

| Klasifikacija organskih sustava   | Nuspojava (preporučeni pojam, MedDRA) | Učestalost |
|-----------------------------------|---------------------------------------|------------|
| Poremećaji probavnog sustava      | proljevi                              | često      |
|                                   | povraćanje                            | često      |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | osip                                  | često      |

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Slučajevi predoziranja baloksavirmarboksilom 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 protulijeka za lijek Xofluza. U slučaju predoziranja treba uvesti standardnu potpurnu skrb u skladu s bolesnikovim znakovima i simptomima.

S obzirom na visok stupanj 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 skupina: Antivirolici za sistemsku primjenu, ostali antivirolici, ATK oznaka: J05AX25.

#### Mehanizam djelovanja

Baloksavirmarboksil je predlijeak koji se hidrolizom pretvara u baloksavir, aktivni oblik koji ostvaruje aktivnost protiv gripe. Baloksavir djeluje na endonukleazu ovisnu o nukleotidu na 5' kraju glasničke RNA (tzv. 5' kapi) (engl. *cap-dependent endonuclease*, CEN) – enzim specifičan za virus gripe u polimeraznoj kiselj (engl. *polymerase acidic*, PA) podjedinici polimeraznog kompleksa virusne RNA – 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 stanica (engl. *Madin-Darby Canine Kidney*, MDCK) medijan 50 %-tne učinkovite koncentracije ( $EC_{50}$ ) 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 stanicama, 90 %-tna učinkovita koncentracija ( $EC_{90}$ ) 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 mutacijama PA/I38T/F/M/N/S ili mutacijom PA/T20K izdvojeni *in vitro* ili u kliničkim ispitivanjima pokazuju smanjenu osjetljivost na baloksavir. Mutacije PA/I38T/F/M/N/S dovele su do povećanja vrijednosti  $EC_{50}$  za 11 – 57 puta za viruse gripe tipa A odnosno 2 – 8 puta za viruse gripe tipa B. Mutacija PA/T20K dovela je do 7-strukog povećanja vrijednosti  $EC_{50}$  za virus gripe tipa B.

U četirima ispitivanjima faze 3 u kojima se ocjenjivalo liječenje nekomplikirane gripe i ispitivanju faze 3b u kojemu se ocjenjivao prijenos virusa gripe unutar kućanstava nije utvrđena rezistencija na baloksavir u izolatima prikupljenima na početku ispitivanja. U dvama ispitivanjima baloksavirmarboksila provedenima u odraslih i adolescenata mutacije PA/I38T/M/N koje su se pojavile tijekom liječenja pronađene su u 36/370 (9,7 %) odnosno 15/290 (5,2 %) bolesnika liječenih baloksavirmarboksilom, ali ni u jednog bolesnika koji je primao placebo.

U ispitivanju faze 3 provedenom u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do < 12 godina (Ministone-2 (CP40563)) mutacije PA/I38T/M/S koje su se pojavile tijekom liječenja pronađene su u 11/57 (19,3 %) ispitanika zaraženih virusom gripe u skupini liječenoj baloksavirmarboksilom.

U ispitivanju faze 3 provedenom u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 1 godine (Ministone-1 (CP40559)) mutacije PA/I38T i PA/T20K pronađene su u 2 od 13 (15,4 %) ispitanika zaraženih virusom gripe liječenih baloksavirmarboksilom.

U ispitivanju faze 3 u kojem se ocjenjivala profilaksa nakon izlaganja virusu gripe (Blockstone (1719T0834)), mutacije PA/I38T/M pronađene su u 10 od 374 (2,7 %) ispitanika liječenih baloksavirmarboksilom. Supstitucije PA/I38 nisu pronađene u ispitanika koji su primali placebo, uz izuzetak 2 ispitanika koji su primili baloksavirmarboksil kao spasonosnu terapiju.

U ispitivanju faze 3b u kojemu se ocjenjivao prijenos virusa gripe unutar kućanstava, mutacije PA/I38M/N/T koje su se pojavile tijekom liječenja pronađene su u 15 od 208 (7,2 %) indeksnih bolesnika zaraženih virusom gripe u skupini liječenoj baloksavirmarboksilom.

Baloksavir je aktivan *in vitro* protiv virusa gripe koje se smatra rezistentnima 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 nekomplikirane gripe*

#### Odrasli i adolescentni bolesnici

Capstone 1 (1601T0831) bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze 3 provedeno u Japanu i SAD-u radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila u obliku tableta u usporedbi s placebom i oseltamivirom u zdravih odraslih i adolescentnih bolesnika (u dobi od  $\geq 12$  godina i  $\leq 64$  godine) s nekomplikiranom gripom. Bolesnici su bili randomizirani za primanje baloksavirmarboksila (bolesnici tjelesne težine od 40 kg do < 80 kg primili su 40 mg, dok su oni tjelesne težine  $\geq 80$  kg primili 80 mg), oseltamivira u dozi od 75 mg

dvaput na dan tijekom 5 dana (samo ako su imali  $\geq 20$  godina) ili placebo. Lijek je primijenjen unutar 48 sati od prvog nastupa simptoma.

Ukupno je bilo uključeno 1436 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, vrućice ili zimice, boli u mišićima ili zglobovima i umora). Baloksavirmarboksil je ostvario statistički značajno skraćenje vremena do ublažavanja simptoma u usporedbi s placebom (Tablica 4).

**Tablica 4. Capstone 1: Vrijeme do ublažavanja simptoma (baloksavirmarboksil u odnosu na placebo), zaražena populacija predviđena za liječenje (engl. *intention-to-treat infected*, ITTI)\***

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

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

\*ITTI populaciju činili su bolesnici koji su primili ispitivani lijek i imali potvrđenu dijagnozu gripe. Potvrda gripe temeljila se na rezultatu RT-PCR testa 1. dana.

Kad se skupina koja je primala baloksavirmarboksil usporedila s 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 u bolesnika kod kojih su simptomi bili prisutni  $> 0$  i  $\leq 24$  sata iznosio je 49,3 (44,0; 53,1) sata uz baloksavirmarboksil te 82,1 (69,5; 92,9) sat uz placebo, dok je u bolesnika kod kojih su simptomi bili prisutni  $> 24$  i  $\leq 48$  sati iznosio 66,2 (54,4; 74,7) sata uz baloksavirmarboksil te 79,4 (69,0; 91,1) sata uz placebo.

Medijan vremena do povlačenja vrućice u bolesnika liječenih baloksavirmarboksilom iznosio je 24,5 sati (95 % CI: 22,6; 26,6), dok je u onih koji su primali placebo iznosio 42,0 sati (95 % CI: 37,4; 44,6). Nije opažena razlika u trajanju vrućice između skupine koja je primala baloksavirmarboksil i one liječene oseltamivirom.

Capstone 2 (1602T0832) bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze 3 provedeno radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila u obliku tableta u usporedbi s placebom i oseltamivirom u odraslih i adolescentnih bolesnika (u dobi od  $\geq 12$  godina) s nekomplikiranom gripom i najmanje jednim faktorom povezanim s domaćinom koji ih je činio podložnima razvoju komplikacija. Bolesnici su bili randomizirani za primanje jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila (prema tjelesnoj težini, jednako kao u ispitivanju Capstone 1), oseltamivira u dozi od 75 mg dvaput na dan tijekom 5 dana ili placebo. Lijek je primijenjen unutar 48 sati od prvog nastupa simptoma.

Od ukupno 2184 bolesnika, njih 59 bilo je u dobi između  $\geq 12$  i  $\leq 17$  godina, njih 446 bilo je u dobi između  $\geq 65$  i  $\leq 74$  godine, 142 bolesnika bila su u dobi između  $\geq 75$  i  $\leq 84$  godine, a 14 bolesnika imalo je  $\geq 85$  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, vrućice ili zimice, boli u mišićima ili zglobovima i umora). Baloksavirmarboksil je ostvario statistički značajno skraćenje vremena do poboljšanja simptoma u usporedbi s placebom (Tablica 5).

**Tablica 5. Capstone 2: Vrijeme do poboljšanja simptoma gripe (baloksavirmarboksil u odnosu na placebo), ITTI populacija**

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

Kad se skupina koja je primala baloksavirmarboksil usporedila 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 u bolesnika kod kojih su simptomi bili prisutni  $> 0$  i  $\leq 24$  sata iznosio je 68,6 (62,4; 78,8) sati uz baloksavirmarboksil te 99,1 (79,1; 112,6) sat uz placebo, dok je u bolesnika kod kojih su simptomi bili prisutni  $> 24$  i  $\leq 48$  sati iznosio 79,4 (67,9; 96,3) sata uz baloksavirmarboksil 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 skupini liječenoj baloksavirmarboksilom nego u onoj koja je primala placebo, ali ne i u usporedbi sa skupinom liječenom oseltamivirom (vidjeti Tablicu 6). U podskupini bolesnika zaraženih virusom tipa B, medijan vremena do poboljšanja simptoma gripe bio je kraći u skupini liječenoj baloksavirmarboksilom nego u skupini koja je primala placebo i onoj liječenoj oseltamivirom (vidjeti Tablicu 6).

**Tablica 6. Vrijeme do poboljšanja simptoma prema podtipu virusa gripe, ITTI populacija**

| <b>Vrijeme do poboljšanja simptoma (sati)<br/>Medijan [95 % CI]</b> |                                 |                                   |                                   |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Virus</b>                                                        | <b>Baloksavirmarboksil</b>      | <b>Placebo</b>                    | <b>Oseltamivir</b>                |
| A/H3                                                                | 75,4<br>[62,4; 91,6]<br>N = 180 | 100,4<br>[88,4; 113,4]<br>N = 185 | 68,2<br>[53,9; 81,0]<br>N = 190   |
| B                                                                   | 74,6<br>[67,4; 90,2]<br>N = 166 | 100,6<br>[82,8; 115,8]<br>N = 167 | 101,6<br>[90,5; 114,9]<br>N = 148 |

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

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

#### Pedijatrijski bolesnici (u dobi od 1 do < 12 godina)

Ministone-2 (CP40563) bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje dizajnirano tako da ocijeni sigurnost, djelotvornost i farmakokinetiku

jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila u obliku granula za oralnu suspenziju u usporedbi s oseltamivirom u inače zdravih pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do < 12 godina) sa simptomima sličnim gripi.

Ukupno su 173 bolesnika bila randomizirana u omjeru 2:1 za primanje jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila određene na temelju tjelesne težine (2 mg/kg u bolesnika tjelesne težine < 20 kg ili 40 mg u bolesnika tjelesne težine ≥ 20 kg) ili za primanje oseltamivira (u dozi određenoj na temelju tjelesne težine) tijekom 5 dana. Bolesnici su po potrebi mogli primiti i paracetamol. Bolesnici s faktorima povezanim s domaćinom koji su ih činili podložnima razvoju komplikacija (14 % [25/173]) bili su uključeni u ispitivanje. Prevladavajući soj virusa gripe u ovom ispitivanju bio je podtip A/H3. Primarni cilj je bio usporediti sigurnost jednokratne doze baloksavirmarboksila i 5-dnevnog liječenja oseltamivirom primijenjenim dvaput na dan. Sekundarni cilj je bio usporediti djelotvornost baloksavirmarboksila i oseltamivira na temelju mjera ishoda za djelotvornost, uključujući vrijeme do ublažavanja znakova i simptoma gripe (kašalj i nosni simptomi, vrijeme do povratka normalnog zdravstvenog stanja i aktivnosti te trajanje vrućice).

Vrijeme do ublažavanja znakova i simptoma gripe bilo je usporedivo između skupine koja je primala baloksavirmarboksil (medijan: 138,1 sat [95 % CI: 116,6; 163,2]) i one koja je primala oseltamivir (medijan: 150 sati [95 % CI: 115,0; 165,7]) vidjeti (Tablicu 7).

**Tablica 7. Vrijeme do ublažavanja znakova i simptoma gripe, ITTI populacija**

| <b>Vrijeme do ublažavanja simptoma (medijan [sati])</b> |                                             |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Baloksavirmarboksil<br/>(95 % CI)<br/>N = 80</b>     | <b>Oseltamivir<br/>(95 % CI)<br/>N = 43</b> |
| 138,1<br>(116,6; 163,2)                                 | 150,0<br>(115,0; 165,7)                     |

Medijan trajanja vrućice bio je usporediv između skupine koja je primala baloksavirmarboksil (41,2 sata [95 % CI: 24,5; 45,7]) i skupine koja je primala oseltamivir (46,8 sati [95 % CI: 30,0; 53,5]).

Ukupna incidencija komplikacija povezanih s gripom (smrt, hospitalizacija, pneumonija, bronhitis, sinusitis, upala srednjeg uha, encefalitis/encefalopatija, febrilne konvulzije, miozitis) iznosila je 7,4 % (6/81 bolesnika) u skupini liječenoj baloksavirmarboksilom i 7 % (3/43 bolesnika) u skupini liječenoj oseltamivirom. Incidencija upale srednjeg uha iznosila je 3,7 % (3/81 bolesnika) u skupini liječenoj baloksavirmarboksilom odnosno 4,7 % (2/43 bolesnika) u skupini liječenoj oseltamivirom. Sinusitis, pneumonija i bronhitis javili su se u po jednog bolesnika iz skupine liječene baloksavirmarboksilom, a febrilne konvulzije u jednog bolesnika iz skupine liječene oseltamivirom.

#### Pedijatrijski bolesnici (u dobi od < 1 godine)

Ministone-1 (CP40559) bilo je multicentrično, otvoreno, neusporedno ispitivanje provedeno radi ocjene sigurnosti, farmakokinetike i djelotvornosti jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od < 1 godine) sa simptomima nalik gripi. Najmlađi uključeni bolesnik bio je star 3 tjedna. Ekstrapolacija podataka o djelotvornosti na djecu mlađu od 1 godine temeljila se na usklađivanju izloženosti s onom u odraslih osoba i starije djece.

Ukupno je 48 bolesnika primilo jednokratnu peroralnu dozu baloksavirmarboksila određenu na temelju tjelesne težine i dobi (2 mg/kg u bolesnika u dobi od ≥ 3 mjeseca (N = 39), 1 mg/kg u bolesnika u dobi od ≥ 4 tjedna do < 3 mjeseca (N = 8) i 1 mg/kg u bolesnika u dobi od < 4 tjedna (N = 1)). Prevladavajući soj virusa gripe u ovom ispitivanju bio je podtip A/H3. Primarni cilj je bio ocijeniti sigurnost i farmakokinetiku jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila. Sekundarni cilj je bio ocijeniti djelotvornost baloksavirmarboksila na temelju mjera ishoda za djelotvornost, uključujući vrijeme do ublažavanja znakova i simptoma gripe (kašalj i nosni simptomi, vrijeme do

povratka normalnog zdravstvenog stanja i aktivnosti te trajanje vrućice). Nisu utvrđeni novi sigurnosni problemi.

#### *Profilaksa nakon izlaganja virusu gripe*

Blockstone (1719T0834) je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze 3 provedeno u 749 ispitanika u Japanu radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila u obliku tableta ili granula za oralnu suspenziju u usporedbi s placeboom za profilaksu nakon izlaganja virusu gripe. Ispitanici su bili članovi kućanstva indeksnih bolesnika zaraženih virusom gripe.

Bilo je 607 ispitanika u dobi od  $\geq 12$  godina i 142 ispitanika u dobi od 1 do  $< 12$  godina koji su primili ili baloksavirmarboksil u dozi određenoj prema tjelesnoj težini, jednako kao u ispitivanjima liječenja gripe, ili placebo. Većina ispitanika (73,0 %) uključena je unutar 24 sata od nastupa simptoma u skupini indeksnih bolesnika. Prevladavajući sojevi virusa gripe među indeksnim bolesnicima bili su podtip A/H3 (48,6 %) i podtip A/H1N1pdm (47,5 %), a nakon njih je slijedio virus gripe tipa B (0,7 %).

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je udio članova kućanstva zaraženih virusom gripe u kojih su se pojavili vrućica 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 skupini koja je primala placebo na 1,9 % u skupini liječenoj baloksavirmarboksilom (vidjeti Tablicu 8).

**Tablica 8. Udio ispitanika s virusom gripe, vrućicom i najmanje jednim respiratornim simptomom (baloksavir u odnosu na placebo)**

| <b>Udio ispitanika s virusom gripe, vrućicom i najmanje jednim respiratornim simptomom (%), modificirana populacija predviđena za liječenje (engl. <i>modified intent-to-treat</i>, mITT)*</b> |                                 |                                                  |                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Baloksavirmarboksil<br/>(95 % CI)</b>                                                                                                                                                       | <b>Placebo<br/>(95 % CI)</b>    | <b>Prilagođen omjer<br/>rizika<br/>(95 % CI)</b> | <b>p-vrijednost</b> |
| N = 374<br>1,9<br>(0,8; 3,8)                                                                                                                                                                   | N = 375<br>13,6<br>(10,3; 17,5) | 0,14<br>(0,06; 0,30)                             | < 0,0001            |
| <b>Udio ispitanika u dobi od <math>\geq 12</math> godina s virusom gripe, vrućicom i najmanje jednim respiratornim simptomom (%)</b>                                                           |                                 |                                                  |                     |
| N = 303<br>1,3<br>(0,4; 3,3)                                                                                                                                                                   | N = 304<br>13,2<br>(9,6; 17,5)  | 0,10<br>(0,04; 0,28)                             | < 0,0001            |
| <b>Udio ispitanika u dobi od 1 do <math>&lt; 12</math> godina s virusom gripe, vrućicom i najmanje jednim respiratornim simptomom (%)</b>                                                      |                                 |                                                  |                     |
| N = 71<br>4,2<br>(0,9; 11,9)                                                                                                                                                                   | N = 71<br>15,5<br>(8; 26)       | 0,27<br>(0,08; 0,90)                             | 0,0339              |

\*mITT populaciju činili su svi randomizirani ispitanici koji su primili ispitivani lijek i za koje su postojali podaci o djelotvornosti nakon početka ispitivanja među članovima kućanstva indeksnih bolesnika zaraženih virusom gripe. mITT populacija analizirana je onako kako je randomizirana.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

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

Farmakokinetički parametri baloksavira opisani su u zdravih odraslih ispitanika i u bolesnika sa simptomima sličnim gripi. Farmakokinetika baloksavira najbolje je opisana populacijskim farmakokinetičkim modelom s dispozicijom u dva odjeljka te apsorpcijom i eliminacijom prvog reda, uključujući sigmoidni  $E_{\max}$  model za kvantifikaciju sazrijevanja klirensa s porastom dobi u dojenčadi. Utvrđeno je da tjelesna težina i rasa imaju značajan utjecaj na farmakokinetiku.

Nakon jednokratne primjene terapijskih doza baloksavirmarboksila u odraslih, procijenjena srednja vrijednost  $AUC_{0-\infty}$  baloksavira iznosila je 9580 ng·h/ml u azijskoj populaciji odnosno 4750 ng·h/ml u ne-azijskoj populaciji, a procijenjena srednja vrijednost  $C_{\max}$  iznosila je 95,2 ng/ml u azijskoj odnosno 62,4 ng/ml u ne-azijskoj populaciji.

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

### Učinak hrane

U ispitivanju učinka hrane, nakon primjene baloksavirmarboksila u dozi od 40 mg zdravim dobrovoljcima, maksimalna koncentracija u plazmi ( $C_{\max}$ ) baloksavira smanjila se za 48 % (geometrijska srednja vrijednost (koeficijent varijacije [engl. *coefficient of variation*, CV] %): 67,6 (40,0) naspram 130 (24,1) ng/ml), a njegova površina ispod krivulje (engl. *area under the curve*,  $AUC_{0-\infty}$ ) za 36 % (geometrijska srednja vrijednost (standardna devijacija [SD]): 4540 (38,8) naspram 7090 (19,6) ng·h/ml) kod primjene s hranom (uz obrok s približno 400 – 500 kcal, od čega su 150 kcal činile masti) u odnosu na primjenu natašte.  $T_{\max}$  se nije promijenio u prisutnosti hrane. U kliničkim ispitivanjima nisu opažene 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 tijekom terminalne faze eliminacije ( $V_z/F$ ) nakon jednokratne peroralne primjene baloksavirmarboksila iznosi približno 1180 l u bijelaca te 647 l u japanskih ispitanika. Procijenjene vrijednosti populacijskih farmakokinetičkih parametara bile su sljedeće: 260 l za prividni periferni volumen distribucije ( $V_p/F$ ) te 489 l za prividni središnji volumen distribucije ( $V_c/F$ ) u azijskoj populaciji odnosno 735 l za prividni središnji volumen distribucije u ne-azijskoj populaciji.

### Biotransformacija

Baloksavir se prvenstveno metabolizira 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 baloksavirmarboksil i baloksavir inhibirati izoenzime iz obitelji CYP ili UGT niti uzrokovati značajnu indukciju CYP enzima.

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

### Izlučivanje

Nakon primjene jednokratne peroralne doze od 40 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-označenog baloksavirmarboksila 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

Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza procijenjen prividni klirens iz plazme (CL/F) baloksavira iznosi 5,47 l/h u azijskoj populaciji odnosno 11,02 l/h u ne-azijskoj populaciji.

Prividno terminalno poluvrijeme eliminacije ( $t_{1/2,z}$ ) baloksavira nakon primjene jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila u odraslih, adolescentnih i pedijatrijskih ispitanika bijele rase iznosi 79,1 sat, 50,3 sata odnosno 29,4 sata. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, prividni peroralni klirens (CL/F) i prividni središnji volumen distribucije (Vc/F) baloksavira povećavali su se s tjelesnom težinom s različitim eksponentima pa je poluvijek kraći u bolesnika manje tjelesne težine (tj.  $t_{1/2}$  je kraći u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na odrasle) (vidjeti Tablicu 9 i odlomak „Rasa” u nastavku).

**Tablica 9. Poluvijek baloksavira prema dobi i rasnoj pripadnosti**

|                                                                 | Dob < 12 godina |             | Dob ≥ 12 godina |             |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------|-------------|-----------------|-------------|
|                                                                 | Ne-Azijati      | Azijati     | Ne-Azijati      | Azijati     |
| <b><math>t_{1/2}</math> (h)<br/>Srednja<br/>vrijednost (SD)</b> | 29,4 (9,9)      | 35,6 (8,17) | 50,3 (12,6)     | 59,6 (13,5) |

### Linearnost/nelinearnost

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

### Posebne populacije

#### *Tjelesna težina*

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, tjelesna težina značajna je kovarijata za farmakokinetiku baloksavira, neovisno o dobi. I u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika preporuke za doziranje baloksavirmarboksila temelje se na tjelesnoj težini (vidjeti dio 4.2).

#### *Spol*

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

#### *Rasa*

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, rasa je uz tjelesnu težinu kovarijata neovisna o dobi za CL/F i Vc/F baloksavira; međutim, nije potrebno prilagođavati dozu baloksavirmarboksila s obzirom na rasu.

#### *Dob*

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi na temelju podataka o plazmatskim koncentracijama baloksavira među ispitanicima u dobi od 1 do 85 godina iz kliničkih ispitivanja utvrđeno je da dob nije relevantna kovarijata za farmakokinetiku baloksavira. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi koja je obuhvatila 57 pedijatrijskih bolesnika mlađih od 1 godine dob je značajno utjecala na CL/F

baloksavira; procijenjeni poluvijek sazrijevanja iznosio je 38,3 tjedna. Međutim, nije potrebno prilagođavati dozu baloksavirmarboksila na temelju dobi.

#### *Pedijatrijska populacija*

Podaci o farmakokinetici baloksavira prikupljeni su u bolesnika u dobi od 3 tjedna do < 12 godina. Režimom doziranja prilagođenim tjelesnoj težini (2 mg/kg za težinu do 20 kg i 40 mg za težinu  $\geq 20$  kg) postiže se izloženost baloksaviru slična onoj kod primjene terapijskih doza baloksavirmarboksila u odraslih (40 mg za odrasle bolesnike tjelesne težine < 80 kg odnosno 80 mg za odrasle bolesnike tjelesne težine  $\geq 80$  kg) i u azijskoj populaciji i u ostalim populacijama (vidjeti Tablicu 10).

**Tablica 10. Srednja vrijednost (5. – 95. percentil) farmakokinetičkih parametara baloksavira u bolesnika ne-azijskog podrijetla u dobi od 3 tjedna i starijih liječenih jednokratnom peroralnom dozom baloksavirmarboksila**

| Dobna skupina                 | Dozna skupina* | N   | AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng·h/ml) | C <sub>max</sub><br>(ng/ml) | C <sub>72</sub><br>(ng/ml) | T <sub>max</sub><br>(h) | T <sub>1/2</sub><br>(h) |
|-------------------------------|----------------|-----|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| od 22 do<br>< 28 dana         | 1 mg/kg**      | 1   | 2640<br>[ND; ND]****              | 66,9<br>[ND; ND]            | 8,71<br>[ND; ND]           | 5<br>[ND; ND]           | 23,4<br>[ND; ND]        |
| od 28 dana do<br>< 3 mjeseca  | 1 mg/kg**      | 8   | 2580<br>[864; 4880]               | 57,1<br>[37,1; 80,4]        | 9,53<br>[1,3; 20,3]        | 6,5<br>[2; 13]          | 25,2<br>[13; 32,8]      |
| od 3 mjeseca do<br>< 1 godine | 2 mg/kg        | 37  | 5670<br>[1800; 11 900]            | 144<br>[48,8; 294]          | 18,4<br>[4,43; 41,5]       | 5,09<br>[2; 13]         | 22,9<br>[15,5; 30,3]    |
| od 1 do<br>< 2 godine         | 2 mg/kg        | 8   | 3260<br>[1670; 5970]              | 95,5<br>[33,1; 215]         | 10,0<br>[2,02; 14,2]       | 3,56<br>[1,5; 7]        | 23<br>[11,6; 38,8]      |
| od 2 do<br>< 12 godina        | 2 mg/kg        | 32  | 4490<br>[765; 9070]               | 116<br>[21,4; 272]          | 15,0<br>[3,06; 32,2]       | 3,94<br>[1,5; 7,5]      | 24,2<br>[17,4; 35,3]    |
|                               | 40 mg          | 64  | 4650<br>[1770; 9130]              | 87,1<br>[31,1; 147]         | 19,1<br>[7,36; 39,2]       | 5,51<br>[2,5; 10,5]     | 33,8<br>[21,7; 52,4]    |
| od 12 do < 18<br>godina       | 40 mg          | 44  | 3520<br>[1230; 7470]              | 52,7<br>[17,5; 94,3]        | 15,5<br>[5,76; 31,2]       | 4,32<br>[1,5; 7,5]      | 42,9<br>[32; 69]        |
|                               | 80 mg          | 13  | 6600<br>[2730; 11 600]            | 83,7<br>[43,9; 147]         | 29,6<br>[12,1; 51,7]       | 5,19<br>[1; 13]         | 50,7<br>[34,2; 64,5]    |
| 18 godina i stariji           | 40 mg          | 310 | 3470<br>[1440; 6350]              | 47,4<br>[20,6; 86,2]        | 15,4<br>[6,36; 27,8]       | 4,67<br>[1,5; 10]       | 47,7<br>[31,2; 67,5]    |
|                               | 80 mg          | 338 | 5880<br>[2270; 11 200]            | 73,4<br>[27,5; 141]         | 26,2<br>[10,7; 49,4]       | 5,19<br>[2; 11]         | 52,8<br>[33,6; 76,2]    |

\* Dozne skupine temelje se na tjelesnoj težini: < 20 kg: 2 mg/kg;  $\geq 20$  kg do < 80 kg: 40 mg;  $\geq 80$  kg: 80 mg;

\*\* Za dobne kategorije bez opaženih farmakokinetičkih vrijednosti kod primjene preporučene doze baloksavirmarboksila, populacijsko farmakokinetičko modeliranje predviđa da se dozom od 2 mg/kg u djece u dobi od 22 dana do 3 mjeseca postiže izloženost slična onoj u odraslih osoba i starije djece.

\*\*\* ND: Nije dostupno

Farmakokinetika baloksavira u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 3 tjedna nije ustanovljena.

#### *Starije osobe*

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 jetrene funkcije*

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

Farmakokinetika u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije nije se ocjenjivala (vidjeti dio 4.2).

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

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

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

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

U štakora je primijećeno produljenje protrombinskog vremena (PV) i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV) pri razinama izloženosti barem jednakima izloženosti u ljudi prema vrijednosti  $AUC_{0-24h}$  pod posebnim eksperimentalnim uvjetima, 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 tjedna ni pri najvećoj ispitivanoj dozi, kojom se postiže izloženost 8 puta veća od izloženosti u ljudi prema vrijednosti  $AUC_{0-24h}$ . Smatra se da je klinička važnost tih podataka ograničena.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti baloksavirmarboksila.

Predlijeak baloksavirmarboksila i njegov aktivni oblik baloksavir ne smatraju se genotoksičnima jer su se pokazali negativnima u testovima bakterijske reverzne mutacije i mikronukleusnim testovima na uzgojenim stanicama sisavaca, a baloksavirmarboksil pokazao se negativnim i u mikronukleusnom testu *in vivo* na glodavcima.

Baloksavirmarboksil nije utjecao na plodnost nakon peroralne primjene mužjacima i ženjkama štakora u dozama kojima se postiže izloženost 5 puta veća od izloženosti u ljudi prema vrijednosti  $AUC_{0-24h}$ .

Baloksavirmarboksil nije uzrokovao malformacije u štakora ni kunića.

U ispitivanju embriofetalnog razvoja nakon svakodnevne peroralne primjene baloksavirmarboksila ženjkama štakora 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 u ljudi prema vrijednosti  $AUC_{0-24h}$ .

U kunića je doza kojom se prema vrijednosti  $AUC_{0-24h}$  postiže izloženost 14 puta veća od izloženosti u ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze dovela do pobačaja i značajnog porasta incidencije plodova s promjenama na kosturu (cervikalno rebro). Promjene na kosturu resorbirale su se tijekom procesa rasta susjednih cervikalnih kralježaka. U kunića je utvrđeno da doza kojom se postiže izloženost 6 puta veća od izloženosti u ljudi prema vrijednosti  $AUC_{0-24h}$  nije bila povezana ni s kakvim štetnim učincima.

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)  
hipromeloza (E464)  
maltitol (E965)  
manitol (E421)  
povidon (K25) (E1201)  
natrijev klorid  
okus jagode (uključujući propilenglikol)  
sukraloza (E955)  
talk (E553b)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

5 godina.

Upotrijebiti unutar 10 sati nakon rekonstitucije.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Prije rekonstitucije: lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.  
Bočicu držati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Nakon rekonstitucije: Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Smeđa staklena bočica s navojnim zatvaračem sigurnim za djecu s evidencijom otvaranja.

Jedno pakiranje sadrži: 1 bočicu, 1 utisni nastavak za bočicu, 1 odmjernu čašicu, štrcaljku za usta volumena 3 ml s narančastim klipom i štrcaljku za usta volumena 10 ml s prozirnim klipom.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Ne tresti bočicu.  
Izbjegavati doticaj s kožom.

Preporučuje se da Xofluza granule za oralnu suspenziju rekonstituiraju zdravstveni radnik prije izdavanja lijeka. Oralnu suspenziju po potrebi mogu rekonstituirati i bolesnik ili njegovatelj. Zdravstveni radnik mora savjetovati osobu ili njegovatelja o tome kako rekonstituirati suspenziju te ih mora upozoriti da pročitaju upute za uporabu prije pripreme i primjene lijeka.

Xofluza granule za oralnu suspenziju treba primijeniti odmah ili unutar 10 sati nakon rekonstitucije. Suspenziju treba baciti ako se ne upotrijebi unutar 10 sati nakon rekonstitucije.

#### Priprema oralne suspenzije

1. Nježno lupnite o dno bočice da biste protresli granule.
2. Odmjerite 20 ml pitke vode i dodajte je granulama koristeći se odmjernom čašicom.
3. Nemojte tresti bočicu.
4. Nježno zavrtite bočicu da biste osigurali jednoliku suspenziju granula.

5. Na naljepnici bočice zapišite vrijeme nakon kojega suspenziju treba baciti (10 sati nakon rekonstitucije).
6. Navedite volumen oralne suspenzije (2 mg/ml) koji treba izvući, ovisno o tjelesnoj težini bolesnika (vidjeti Tablicu 1).

Nakon rekonstitucije lijek je sivkasto bijela, bijela do svjetložuta neprozirna suspenzija.

Za cjelovite informacije o pripremi i primjeni Xofluza granula za oralnu suspenziju pročitajte Upute za uporabu priložene u pakiranju lijeka.

Provjerite proizvođačeve upute za veličinu i dimenzije sonde za enteralnu prehranu.

Za primjenu lijeka kroz sondu za enteralnu prehranu, izvucite suspenziju štrcaljkom za enteralnu primjenu. Isperite sondu s 1 ml vode prije i nakon enteralne primjene lijeka.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/20/1500/005

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 7. siječnja 2021.

Datum posljednje obnove odobrenja: 17. studenog 2025.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

Xofluza 10 mg granule u vrećici  
Xofluza 30 mg granule u vrećici  
Xofluza 40 mg granule u vrećici

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Xofluza 10 mg granule u vrećici

Jedna vrećica sadrži 500 mg granula, što odgovara 10 mg baloksavirmarboksila.

### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna vrećica od 10 mg sadrži manje od 1 mmol (23,0 mg) natrija i 175 mg maltitola.

### Xofluza 30 mg granule u vrećici

Jedna vrećica sadrži 1500 mg granula, što odgovara 30 mg baloksavirmarboksila.

### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna vrećica od 30 mg sadrži manje od 1 mmol (23,0 mg) natrija i 525 mg maltitola.

### Xofluza 40 mg granule u vrećici

Jedna vrećica sadrži 2000 mg granula, što odgovara 40 mg baloksavirmarboksila.

### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna vrećica od 40 mg sadrži 1,03 mmol (ili 23,6 mg) natrija i 700 mg maltitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule u vrećici.  
Bijele do svjetložute granule.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Liječenje gripe

Xofluza je indicirana za liječenje nekomplikirane gripe u bolesnika u dobi od 3 tjedna i starijih.

#### Profilaksa nakon izlaganja virusu gripe

Xofluza je indicirana za profilaksu nakon izlaganja virusu gripe u osoba u dobi od 3 tjedna i starijih.

Lijek Xofluza treba primijeniti u skladu sa službenim preporukama.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

#### *Liječenje gripe*

Treba uzeti samo jednu dozu baloksavirmarboksila što je prije moguće unutar 48 sati od nastupa simptoma.

#### *Profilaksa nakon izlaganja virusu gripe*

Treba uzeti samo jednu dozu baloksavirmarboksila što je prije moguće unutar 48 sati nakon bliskog kontakta s osobom za koju se zna ili sumnja da ima gripu (vidjeti dio 5.1).

#### *Odrasli, adolescenti, djeca i dojenčad (u dobi od $\geq 3$ tjedna)*

Preporučena jednokratna peroralna doza baloksavirmarboksila određuje se na temelju tjelesne težine (vidjeti Tablicu 1).

Odrasli, adolescenti i djeca tjelesne težine  $\geq 20$  kg koji mogu progutati tablete mogu umjesto ove formulacije primiti Xofluza tablete u dozi od 40 mg ili 80 mg, ovisno o tjelesnoj težini bolesnika. Za informacije o doziranju vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Xofluza tablete.

**Tablica 1. Doziranje baloksavirmarboksila prema tjelesnoj težini bolesnika (u dobi od  $\geq 3$  tjedna)**

| Tjelesna težina bolesnika (kg) | Preporučena jednokratna krajnja doza <sup>a</sup> baloksavirmarboksila na temelju tjelesne težine |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 9 kg                         | 2 mg/kg <sup>b</sup>                                                                              |
| $\geq 9$ kg do < 15 kg         | 20 mg <sup>c</sup>                                                                                |
| $\geq 15$ kg do < 20 kg        | 30 mg                                                                                             |
| $\geq 20$ kg do < 80 kg        | 40 mg                                                                                             |
| $\geq 80$ kg                   | 80 mg <sup>d</sup>                                                                                |

<sup>a</sup> Primjena krajnje doze na temelju tjelesne težine (engl. *weight-based bracket dosing*) vrijedi za tjelesnu težinu  $\geq 9$  kg. Za tjelesnu težinu < 9 kg doza je određena prema tjelesnoj težini.

<sup>b</sup> Suspenziju (2 mg/ml) mora pripremiti i primijeniti zdravstveni radnik. Za dozu od 2 mg/kg potrebna je vrećica od 40 mg. Po kg (tjelesne težine) mora se primijeniti 1 ml suspenzije, primjerice dijete koje teži 8 kg mora primiti 8 ml suspenzije.

<sup>c</sup> Za dozu su potrebne 2x Xofluza 10 mg granule u vrećici.

<sup>d</sup> Za dozu su potrebne 2x Xofluza 40 mg granule u vrećici.

Nema kliničkih podataka o primjeni višekratnih doza baloksavirmarboksila za liječenje nekomplikirane gripe ili profilaksu nakon izlaganja virusu gripe unutar iste sezone gripe.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje jetrene funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A ili B). Sigurnost i djelotvornost baloksavirmarboksila u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) nisu ustanovljene.

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost baloksavirmarboksila u nedonoščadi i djece mlađe od 3 tjedna nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Za peroralnu ili enteralnu primjenu.

Xofluza se može uzeti s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Granule i granule pomiješane s vodom za piće ne smiju se miješati s hranom. Bilo kakvo miješanje osim preporučenoga odgovornost je zdravstvenog radnika ili korisnika.

Xofluza se ne smije uzimati s lijekovima koji sadrže polivalentne katione, kao što su laksativi ili antacidi, kao ni s peroralnim dodacima prehrani koji sadrže željezo, cink, selenij, kalcij ili magnezij (vidjeti dio 4.5).

Za upute o pripremi Xofluza granula prije primjene vidjeti dio 6.6.

Preporučena doza može se primijeniti putem sonde za enteralno hranjenje. Sondu treba isprati vodom prije i nakon primjene lijeka Xofluza. Slijedite upute proizvođača sonde za hranjenje kako biste primijenili lijek, vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

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

#### Natrij

Granule u vrećici od 10 mg i 30 mg sadrže manje od 23 mg natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

Granule u vrećici od 40 mg sadrže 23,6 mg natrija po vrećici, što odgovara 1,2 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

#### Maltitol

Ovaj lijek sadrži 175 mg, 525 mg i 700 mg maltitola po 10 mg, 30 mg odnosno 40 mg granula u vrećici. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

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

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

Lijekovi koji sadrže polivalentne katione mogli bi sniziti plazmatske koncentracije baloksavira. Xofluza se ne smije uzimati s lijekovima koji sadrže polivalentne katione, kao što su laksativi i antacidi, kao ni s peroralnim dodacima prehrani koji sadrže željezo, cink, selenij, kalcij ili magnezij.

### Imunosni odgovor na virus gripe

Nisu provedena ispitivanja interakcija između cjepiva protiv gripe i baloksavirmarboksila. U ispitivanjima provedenima kod prirodno stečene infekcije virusom gripe, liječenje lijekom Xofluza nije narušilo odgovor humoralnih protutijela na infekciju virusom gripe.

### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

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

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni baloksavirmarboksila u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Xofluza tijekom trudnoće.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se baloksavirmarboksil ili baloksavir u majčino mlijeko. Baloksavirmarboksil i njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeko ženki štakora.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili se suzdržati od liječenja lijekom Xofluza uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

### Plodnost

U ispitivanjima baloksavirmarboksila na životinjama nisu primijećeni nikakvi učinci na plodnost mužjaka ni ženki (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Xofluza ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Nakon stavljanja lijeka u promet opažene 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 njezina učestalost procijenjena kao „manje česta”.

### Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave utvrđene su kod primjene baloksavirmarboksila nakon njegova stavljanja u promet (Tablica 2) na temelju spontanijih prijava i slučajeva iz programa neintervencijskih ispitivanja. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, a procijenjena kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definira se kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato

(ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 2. Nuspojave prijavljene u odraslih, adolescenata i pedijatrijskih bolesnika nakon stavljanja lijeka u promet**

| Klasifikacija organskih sustava   | Nuspojava (preporučeni pojam, MedDRA) | Učestalost  |
|-----------------------------------|---------------------------------------|-------------|
| Poremećaji imunosnog sustava      | anafilaksija <sup>a</sup>             | nepoznato   |
|                                   | anafilaktičke reakcije <sup>a</sup>   | nepoznato   |
|                                   | preosjetljivost <sup>a</sup>          | nepoznato   |
| Poremećaji probavnog sustava      | proljev <sup>b</sup>                  | često       |
|                                   | povraćanje <sup>b</sup>               | često       |
|                                   | ishemijski kolitis <sup>a</sup>       | nepoznato   |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | urtikarija <sup>b</sup>               | manje često |
|                                   | angioedem <sup>a</sup>                | nepoznato   |

<sup>a</sup>Nije prijavljeno u kliničkim ispitivanjima.

<sup>b</sup>Izračun učestalosti temelji se na završenim kliničkim ispitivanjima.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil baloksavirmarboksila u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 3 tjedna do < 12 godina) utvrđen je na temelju podataka prikupljenih u ispitivanjima primjene radi liječenja i profilakse nakon izlaganja virusu gripe te u bolesnika u dobi od 5 godina i starijih u ispitivanju prijenosa virusa gripe unutar kućanstva. U Tablici 3 navedene su nuspojave lijeka utvrđene na temelju iskustva iz kliničkih ispitivanja.

U pedijatrijskoj su populaciji nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni anafilaktička reakcija, anafilaksija, urtikarija i angioedem (oticanje lica, vjeda i usana) (vidjeti Tablicu 2).

**Tablica 3. Nuspojave u djece prijavljene u kliničkim ispitivanjima**

| Klasifikacija organskih sustava   | Nuspojava (preporučeni pojam, MedDRA) | Učestalost |
|-----------------------------------|---------------------------------------|------------|
| Poremećaji probavnog sustava      | proljev                               | često      |
|                                   | povraćanje                            | često      |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | osip                                  | često      |

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Slučajevi predoziranja baloksavirmarboksilom 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 protulijeka za lijek Xofluza. U slučaju predoziranja treba uvesti standardnu potpurnu skrb u skladu s bolesnikovim znakovima i simptomima.

S obzirom na visok stupanj 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 skupina: Antivirolici za sistemsku primjenu, ostali antivirolici, ATK oznaka: J05AX25.

#### Mehanizam djelovanja

Baloksavirmarboksil je predlijeak koji se hidrolizom pretvara u baloksavir, aktivni oblik koji ostvaruje aktivnost protiv gripe. Baloksavir djeluje na endonukleazu ovisnu o nukleotidu na 5' kraju glasničke RNA (tzv. 5' kapi) (engl. *cap-dependent endonuclease*, CEN) – enzim specifičan za virus gripe u polimeraznoj kiseljoj (engl. *polymerase acidic*, PA) podjedinici polimeraznog kompleksa virusne RNA – 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 stanica (engl. *Madin-Darby Canine Kidney*, MDCK) medijan 50 %-tne učinkovite 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 stanicama, 90 %-tna učinkovita 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 mutacijama PA/I38T/F/M/N/S ili mutacijom PA/T20K izdvojeni *in vitro* ili u kliničkim ispitivanjima pokazuju smanjenu osjetljivost na baloksavir. Mutacije PA/I38T/F/M/N/S dovele su do povećanja vrijednosti EC<sub>50</sub> za 11 – 57 puta za viruse gripe tipa A odnosno 2 – 8 puta za viruse gripe tipa B. Mutacija PA/T20K dovela je do 7-strukog povećanja vrijednosti EC<sub>50</sub> za virus gripe tipa B.

U četirima ispitivanjima faze 3 u kojima se ocjenjivalo liječenje nekomplikirane gripe i ispitivanju faze 3b u kojemu se ocjenjivao prijenos virusa gripe unutar kućanstava nije utvrđena rezistencija na baloksavir u izolatima prikupljenima na početku ispitivanja. U dvama ispitivanjima baloksavirmarboksila provedenima u odraslih i adolescenata mutacije PA/I38T/M/N koje su se pojavile tijekom liječenja pronađene su u 36/370 (9,7 %) odnosno 15/290 (5,2 %) bolesnika liječenih baloksavirmarboksilom, ali ni u jednog bolesnika koji je primao placebo.

U ispitivanju faze 3 provedenom u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do < 12 godina (Ministone-2 (CP40563)) mutacije PA/I38T/M/S koje su se pojavile tijekom liječenja pronađene su u 11/57 (19,3 %) ispitanika zaraženih virusom gripe u skupini liječenoj baloksavirmarboksilom.

U ispitivanju faze 3 provedenom u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 1 godine (Ministone-1 (CP40559)) mutacije PA/I38T i PA/T20K pronađene su u 2 od 13 (15,4 %) ispitanika zaraženih virusom gripe liječenih baloksavirmarboksilom.

U ispitivanju faze 3 u kojem se ocjenjivala profilaksa nakon izlaganja virusu gripe (Blockstone (1719T0834)), mutacije PA/I38T/M pronađene su u 10 od 374 (2,7 %) ispitanika liječenih baloksavirmarboksilom. Supstitucije PA/I38 nisu pronađene u ispitanika koji su primali placebo, uz izuzetak 2 ispitanika koji su primili baloksavirmarboksil kao spasonosnu terapiju.

U ispitivanju faze 3b u kojemu se ocjenjivao prijenos virusa gripe unutar kućanstava, mutacije PA/I38M/N/T koje su se pojavile tijekom liječenja pronađene su u 15 od 208 (7,2 %) indeksnih bolesnika zaraženih virusom gripe u skupini liječenoj baloksavirmarboksilom.

Baloksavir je aktivan *in vitro* protiv virusa gripe koje se smatra rezistentnima 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 nekomplikirane gripe*

##### Odrasli i adolescentni bolesnici

Capstone 1 (1601T0831) bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze 3 provedeno u Japanu i SAD-u radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila u obliku tableta u usporedbi s placebom i oseltamivirom u zdravih odraslih i adolescentnih bolesnika (u dobi od  $\geq 12$  godina i  $\leq 64$  godine) s nekomplikiranom gripom. Bolesnici su bili randomizirani za primanje baloksavirmarboksila (bolesnici tjelesne težine od 40 kg do  $< 80$  kg primili su 40 mg, dok su oni tjelesne težine  $\geq 80$  kg primili 80 mg), oseltamivira u dozi od 75 mg dvaput na dan tijekom 5 dana (samo ako su imali  $\geq 20$  godina) ili placebo. Lijek je primijenjen unutar 48 sati od prvog nastupa simptoma.

Ukupno je bilo uključeno 1436 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, vrućice ili zimice, boli u mišićima ili zglobovima i umora). Baloksavirmarboksil je ostvario statistički značajno skraćenje vremena do ublažavanja simptoma u usporedbi s placebom (Tablica 4).

**Tablica 4. Capstone 1: Vrijeme do ublažavanja simptoma (baloksavirmarboksil u odnosu na placebo), zaražena populacija predviđena za liječenje (engl. *intention-to-treat infected, ITTI*)\***

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

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

\*ITTI populaciju činili su bolesnici koji su primili ispitivani lijek i imali potvrđenu dijagnozu gripe. Potvrda gripe temeljila se na rezultatu RT-PCR testa 1. dana.

Kad se skupina koja je primala baloksavirmarboksil usporedila s 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 u bolesnika kod kojih su simptomi bili prisutni  $> 0$  i  $\leq 24$  sata iznosio je 49,3 (44,0; 53,1) sata uz baloksavirmarboksil te 82,1 (69,5; 92,9) sat uz placebo, dok je u bolesnika kod kojih su simptomi bili prisutni  $> 24$  i  $\leq 48$  sati iznosio 66,2 (54,4; 74,7) sata uz baloksavirmarboksil te 79,4 (69,0; 91,1) sata uz placebo.

Medijan vremena do povlačenja vrućice u bolesnika liječenih baloksavirmarboksilom iznosio je 24,5 sati (95 % CI: 22,6; 26,6), dok je u onih koji su primali placebo iznosio 42,0 sati (95 % CI: 37,4; 44,6). Nije opažena razlika u trajanju vrućice između skupine koja je primala baloksavirmarboksil i one liječene oseltamivirom.

Capstone 2 (1602T0832) bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze 3 provedeno radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila u obliku tableta u usporedbi s placebom i oseltamivirom u odraslih i adolescentnih bolesnika (u dobi od  $\geq 12$  godina) s nekomplikiranom gripom i najmanje jednim faktorom povezanim s domaćinom koji ih je činio podložnima razvoju komplikacija. Bolesnici su bili randomizirani za primanje jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila (prema tjelesnoj težini, jednako kao u ispitivanju Capstone 1), oseltamivira u dozi od 75 mg dvaput na dan tijekom 5 dana ili placeba. Lijek je primijenjen unutar 48 sati od prvog nastupa simptoma.

Od ukupno 2184 bolesnika, njih 59 bilo je u dobi između  $\geq 12$  i  $\leq 17$  godina, njih 446 bilo je u dobi između  $\geq 65$  i  $\leq 74$  godine, 142 bolesnika bila su u dobi između  $\geq 75$  i  $\leq 84$  godine, a 14 bolesnika imalo je  $\geq 85$  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, vrućice ili zimice, boli u mišićima ili zglobovima i umora). Baloksavirmarboksil je ostvario statistički značajno skraćanje vremena do poboljšanja simptoma u usporedbi s placebom (Tablica 5).

**Tablica 5. Capstone 2: Vrijeme do poboljšanja simptoma gripe (baloksavirmarboksil u odnosu na placebo), ITTI populacija**

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

Kad se skupina koja je primala baloksavirmarboksil usporedila 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 u bolesnika kod kojih su simptomi bili prisutni  $> 0$  i  $\leq 24$  sata iznosio je 68,6 (62,4; 78,8) sati uz baloksavirmarboksil te 99,1 (79,1; 112,6) sat uz placebo, dok je u bolesnika kod kojih su simptomi bili prisutni  $> 24$  i  $\leq 48$  sati iznosio 79,4 (67,9; 96,3) sata uz baloksavirmarboksil 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 skupini liječenoj baloksavirmarboksilom nego u onoj koja je primala placebo, ali ne i u usporedbi sa skupinom liječenom oseltamivirom (vidjeti Tablicu 6). U podskupini bolesnika zaraženih virusom tipa B, medijan vremena do poboljšanja simptoma gripe bio je kraći u skupini liječenoj baloksavirmarboksilom nego u skupini koja je primala placebo i onoj liječenoj oseltamivirom (vidjeti Tablicu 6).

**Tablica 6. Vrijeme do poboljšanja simptoma prema podtipu virusa gripe, ITTI populacija**

| <b>Vrijeme do poboljšanja simptoma (sati)</b><br><b>Medijan [95 % CI]</b> |                                 |                                   |                                   |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Virus</b>                                                              | <b>Baloksavirmarboksil</b>      | <b>Placebo</b>                    | <b>Oseltamivir</b>                |
| A/H3                                                                      | 75,4<br>[62,4; 91,6]<br>N = 180 | 100,4<br>[88,4; 113,4]<br>N = 185 | 68,2<br>[53,9; 81,0]<br>N = 190   |
| B                                                                         | 74,6<br>[67,4; 90,2]<br>N = 166 | 100,6<br>[82,8; 115,8]<br>N = 167 | 101,6<br>[90,5; 114,9]<br>N = 148 |

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

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

*Pedijatrijski bolesnici (u dobi od 1 do < 12 godina)*

Ministone-2 (CP40563) bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje dizajnirano tako da ocijeni sigurnost, djelotvornost i farmakokinetiku jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila u obliku granula za oralnu suspenziju u usporedbi s oseltamivirom u inače zdravih pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do < 12 godina) sa simptomima sličnim gripi.

Ukupno su 173 bolesnika bila randomizirana u omjeru 2:1 za primanje jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila određene na temelju tjelesne težine (2 mg/kg u bolesnika tjelesne težine < 20 kg ili 40 mg u bolesnika tjelesne težine ≥ 20 kg) ili za primanje oseltamivira (u dozi određenoj na temelju tjelesne težine) tijekom 5 dana. Bolesnici su po potrebi mogli primiti i paracetamol. Bolesnici s faktorima povezanim s domaćinom koji su ih činili podložnima razvoju komplikacija (14 % [25/173]) bili su uključeni u ispitivanje. Prevladavajući soj virusa gripe u ovom ispitivanju bio je podtip A/H3. Primarni cilj je bio usporediti sigurnost jednokratne doze baloksavirmarboksila i 5-dnevnog liječenja oseltamivirom primijenjenim dvaput na dan. Sekundarni cilj je bio usporediti djelotvornost baloksavirmarboksila i oseltamivira na temelju mjera ishoda za djelotvornost, uključujući vrijeme do ublažavanja znakova i simptoma gripe (kašalj i nosni simptomi, vrijeme do povratka normalnog zdravstvenog stanja i aktivnosti te trajanje vrućice).

Vrijeme do ublažavanja znakova i simptoma gripe bilo je usporedivo između skupine koja je primala baloksavirmarboksil (medijan: 138,1 sat [95 % CI: 116,6; 163,2]) i one koja je primala oseltamivir (medijan: 150 sati [95 % CI: 115,0; 165,7]) (vidjeti Tablicu 7).

**Tablica 7. Vrijeme do ublažavanja znakova i simptoma gripe, ITTI populacija**

| <b>Vrijeme do ublažavanja simptoma (medijan [sati])</b> |                                             |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Baloksavirmarboksil<br/>(95 % CI)<br/>N = 80</b>     | <b>Oseltamivir<br/>(95 % CI)<br/>N = 43</b> |
| 138,1<br>(116,6; 163,2)                                 | 150,0<br>(115,0; 165,7)                     |

Medijan trajanja vrućice bio je usporediv između skupine koja je primala baloksavirmarboksil (41,2 sata [95 % CI: 24,5; 45,7]) i skupine koja je primala oseltamivir (46,8 sati [95 % CI: 30,0; 53,5]).

Ukupna incidencija komplikacija povezanih s gripom (smrt, hospitalizacija, pneumonija, bronhitis, sinusitis, upala srednjeg uha, encefalitis/encefalopatija, febrilne konvulzije, miozitis) iznosila je 7,4 % (6/81 bolesnika) u skupini liječenoj baloksavirmarboksilom i 7 % (3/43 bolesnika) u skupini liječenoj oseltamivirom. Incidencija upale srednjeg uha iznosila je 3,7 % (3/81 bolesnika) u skupini liječenoj baloksavirmarboksilom odnosno 4,7 % (2/43 bolesnika) u skupini liječenoj oseltamivirom. Sinusitis, pneumonija i bronhitis javili su se u po jednog bolesnika iz skupine liječene baloksavirmarboksilom, a febrilne konvulzije u jednog bolesnika iz skupine liječene oseltamivirom.

#### Pedijatrijski bolesnici (u dobi od < 1 godine)

Ministone-1 (CP40559) je bilo je multicentrično, otvoreno, neuspoređeno ispitivanje provedeno radi ocjene sigurnosti, farmakokinetike i djelotvornosti jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od < 1 godine) sa simptomima nalik gripi. Najmlađi uključeni bolesnik bio je star 3 tjedna. Ekstrapolacija podataka o djelotvornosti na djecu mlađu od 1 godine temeljila se na usklađivanju izloženosti s onom u odraslih osoba i starije djece.

Ukupno je 48 bolesnika primilo jednokratnu peroralnu dozu baloksavirmarboksila određenu na temelju tjelesne težine i dobi (2 mg/kg u bolesnika u dobi od  $\geq 3$  mjeseca (N = 39), 1 mg/kg u bolesnika u dobi od  $\geq 4$  tjedna do < 3 mjeseca (N = 8) i 1 mg/kg u bolesnika u dobi od < 4 tjedna (N = 1)). Prevladavajući soj virusa gripe u ovom ispitivanju bio je podtip A/H3. Primarni cilj je bio ocijeniti sigurnost i farmakokinetiku jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila. Sekundarni cilj je bio ocijeniti djelotvornost baloksavirmarboksila na temelju mjera ishoda za djelotvornost, uključujući vrijeme do ublažavanja znakova i simptoma gripe (kašalj i nosni simptomi, vrijeme do povratka normalnog zdravstvenog stanja i aktivnosti te trajanje vrućice). Nisu utvrđeni novi sigurnosni problemi.

#### *Profilaksa nakon izlaganja virusu gripe*

Blockstone (1719T0834) je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze 3 provedeno u 749 ispitanika u Japanu radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila u obliku tableta ili granula za oralnu suspenziju u usporedbi s placebom za profilaksu nakon izlaganja virusu gripe. Ispitanici su bili članovi kućanstva indeksnih bolesnika zaraženih virusom gripe.

Bilo je 607 ispitanika u dobi od  $\geq 12$  godina i 142 ispitanika u dobi od 1 do < 12 godina koji su primili ili baloksavirmarboksil u dozi određenoj prema tjelesnoj težini, jednako kao u ispitivanjima liječenja gripe, ili placebo. Većina ispitanika (73,0 %) uključena je unutar 24 sata od nastupa simptoma u skupini indeksnih bolesnika. Prevladavajući sojevi virusa gripe među indeksnim bolesnicima bili su podtip A/H3 (48,6 %) i podtip A/H1N1pdm (47,5 %), a nakon njih je slijedio virus gripe tipa B (0,7 %).

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je udio članova kućanstva zaraženih virusom gripe u kojih su se pojavili vrućica 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 skupini koja je primala placebo na 1,9 % u skupini liječenoj baloksavirmarboksilom (vidjeti Tablicu 8).

**Tablica 8. Udio ispitanika s virusom gripe, vrućicom i najmanje jednim respiratornim simptomom (baloksavir u odnosu na placebo)**

| <b>Udio ispitanika s virusom gripe, vrućicom i najmanje jednim respiratornim simptomom (%), modificirana populacija predviđena za liječenje (engl. <i>modified intent-to-treat</i>, mITT)*</b> |                                 |                                          |                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------|---------------------|
| <b>Baloksavirmarboksil (95 % CI)</b>                                                                                                                                                           | <b>Placebo (95 % CI)</b>        | <b>Prilagođen omjer rizika (95 % CI)</b> | <b>p-vrijednost</b> |
| N = 374<br>1,9<br>(0,8; 3,8)                                                                                                                                                                   | N = 375<br>13,6<br>(10,3; 17,5) | 0,14<br>(0,06; 0,30)                     | < 0,0001            |
| <b>Udio ispitanika u dobi od ≥ 12 godina s virusom gripe, vrućicom i najmanje jednim respiratornim simptomom (%)</b>                                                                           |                                 |                                          |                     |
| N = 303<br>1,3<br>(0,4; 3,3)                                                                                                                                                                   | N = 304<br>13,2<br>(9,6; 17,5)  | 0,10<br>(0,04; 0,28)                     | < 0,0001            |
| <b>Udio ispitanika u dobi od 1 do &lt; 12 godina s virusom gripe, vrućicom i najmanje jednim respiratornim simptomom (%)</b>                                                                   |                                 |                                          |                     |
| N = 71<br>4,2<br>(0,9; 11,9)                                                                                                                                                                   | N = 71<br>15,5<br>(8; 26)       | 0,27<br>(0,08; 0,90)                     | 0,0339              |

\*mITT populaciju činili su svi randomizirani ispitanici koji su primili ispitivani lijek i za koje su postojali podaci o djelotvornosti nakon početka ispitivanja među članovima kućanstva indeksnih bolesnika zaraženih virusom gripe. mITT populacija analizirana je onako kako je randomizirana.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

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

Farmakokinetički parametri baloksavira opisani su u zdravih odraslih ispitanika i u bolesnika sa simptomima sličnim gripi. Farmakokinetika baloksavira najbolje je opisana populacijskim farmakokinetičkim modelom s dispozicijom u dva odjeljka te apsorpcijom i eliminacijom prvog reda, uključujući sigmoidni  $E_{\max}$  model za kvantifikaciju sazrijevanja klirensa s porastom dobi u dojenčadi. Utvrđeno je da tjelesna težina i rasa imaju značajan utjecaj na farmakokinetiku.

Nakon jednokratne primjene terapijskih doza baloksavirmarboksila u odraslih, procijenjena srednja vrijednost  $AUC_{0-\infty}$  baloksavira iznosila je 9580 ng·h/ml u azijskoj populaciji odnosno 4750 ng·h/ml u ne-azijskoj populaciji, a procijenjena srednja vrijednost  $C_{\max}$  iznosila je 95,2 ng/ml u azijskoj odnosno 62,4 ng/ml u ne-azijskoj populaciji.

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

### Učinak hrane

U ispitivanju učinka hrane, nakon primjene baloksavirmarboksila u dozi od 40 mg zdravim dobrovoljcima, maksimalna koncentracija u plazmi ( $C_{\max}$ ) baloksavira smanjila se za 48 %

(geometrijska srednja vrijednost (koeficijent varijacije [engl. *coefficient of variation*, CV] %): 67,6 (40,0) naspram 130 (24,1) ng/ml), a njegova površina ispod krivulje (engl. *area under the curve*,  $AUC_{0-inf}$ ) za 36 % (geometrijska srednja vrijednost (standardna devijacija [SD]): 4540 (38,8) naspram 7090 (19,6) ng·h/ml) kod primjene s hranom (uz obrok s približno 400 – 500 kcal, od čega su 150 kcal činile masti) u odnosu na primjenu natašte.  $T_{max}$  se nije promijenio u prisutnosti hrane. U kliničkim ispitivanjima nisu opažene 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 tijekom terminalne faze eliminacije ( $V_z/F$ ) nakon jednokratne peroralne primjene baloksavirmarboksila iznosi približno 1180 l u bijelaca te 647 l u japanskih ispitanika. Procijenjene vrijednosti populacijskih farmakokinetičkih parametara bile su sljedeće: 260 l za prividni periferni volumen distribucije ( $V_p/F$ ) te 489 l za prividni središnji volumen distribucije ( $V_c/F$ ) u azijskoj populaciji odnosno 735 l u ne-azijskoj populaciji.

### Biotransformacija

Baloksavir se prvenstveno metabolizira 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 baloksavirmarboksil i baloksavir inhibirati izoenzime iz obitelji CYP ili UGT niti uzrokovati značajnu indukciju CYP enzima.

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

### Izlučivanje

Nakon primjene jednokratne peroralne doze od 40 mg [ $^{14}C$ ]-označenog baloksavirmarboksila 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

Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza procijenjen prividni peroralni klirens ( $CL/F$ ) baloksavira iznosi 5,47 l/h u azijskoj populaciji odnosno 11,02 l/h u ne-azijskoj populaciji.

Prividno terminalno poluvrijeme eliminacije ( $t_{1/2,z}$ ) baloksavira nakon primjene jednokratne peroralne doze baloksavirmarboksila u odraslih, adolescentnih i pedijatrijskih ispitanika bijele rase iznosi 79,1 sat, 50,3 sata odnosno 29,4 sata. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, prividni peroralni klirens ( $CL/F$ ) i prividni središnji volumen distribucije ( $V_c/F$ ) baloksavira povećavali su se s tjelesnom težinom s različitim eksponentima pa je poluvijek kraći u bolesnika manje tjelesne težine (tj.  $t_{1/2}$  je kraći u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na odrasle) (vidjeti Tablicu 9 i odlomak „Rasa” u nastavku).

**Tablica 9. Poluvijek baloksavira prema dobi i rasnoj pripadnosti**

|                                                            | <b>Dob &lt; 12 godina</b> |                | <b>Dob ≥ 12 godina</b> |                |
|------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------|------------------------|----------------|
|                                                            | <b>Ne-Azijati</b>         | <b>Azijati</b> | <b>Ne-Azijati</b>      | <b>Azijati</b> |
| <b>t<sub>1/2</sub> (h)<br/>Srednja<br/>vrijednost (SD)</b> | 29,4 (9,9)                | 35,6 (8,17)    | 50,3 (12,6)            | 59,6 (13,5)    |

Linearnost/nelinearnost

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

Posebne populacije*Tjelesna težina*

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, tjelesna težina značajna je kovarijata za farmakokinetiku baloksavira, neovisno o dobi. I u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika preporuke za doziranje baloksavirmarboksila temelje se na tjelesnoj težini (vidjeti dio 4.2).

*Spol*

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

*Rasa*

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, rasa je uz tjelesnu težinu kovarijata neovisna o dobi za CL/F i Vc/F baloksavira; međutim, nije potrebno prilagođavati dozu baloksavirmarboksila s obzirom na rasu.

*Dob*

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi na temelju podataka o plazmatskim koncentracijama baloksavira među ispitanicima u dobi od 1 do 85 godina iz kliničkih ispitivanja utvrđeno je da dob nije relevantna kovarijata za farmakokinetiku baloksavira. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi koja je obuhvatila 57 pedijatrijskih bolesnika mlađih od 1 godine dob je značajno utjecala na CL/F baloksavira; procijenjeni poluvijek sazrijevanja iznosio je 38,3 tjedna. Međutim, nije potrebno prilagođavati dozu baloksavirmarboksila na temelju dobi.

*Pedijatrijska populacija*

Podaci o farmakokinetici baloksavira prikupljeni su u bolesnika u dobi od 3 tjedna do < 12 godina. Režimom doziranja prilagođenim tjelesnoj težini (2 mg/kg za težinu do 20 kg i 40 mg za ≥ 20 kg) postiže se izloženost baloksaviru slična onoj kod primjene terapijskih doza baloksavirmarboksila u odraslih (40 mg za odrasle bolesnike tjelesne težine < 80 kg i 80 mg za odrasle bolesnike tjelesne težine ≥ 80 kg) i u azijskoj populaciji i u ostalim populacijama (vidjeti Tablicu 10).

**Tablica 10. Srednja vrijednost (5. – 95. percentil) farmakokinetičkih parametara baloksavira u bolesnika ne-azijskog podrijetla u dobi od 3 tjedna i starijih liječenih jednokratnom peroralnom dozom baloksavirmarboksila**

| Dobna skupina                 | Dozna skupina* | N   | AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng·h/ml) | C <sub>max</sub><br>(ng/ml) | C <sub>72</sub><br>(ng/ml) | T <sub>max</sub><br>(h) | T <sub>1/2</sub><br>(h) |
|-------------------------------|----------------|-----|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| od 22 do<br>< 28 dana         | 1 mg/kg**      | 1   | 2640<br>[ND; ND]****              | 66,9<br>[ND; ND]            | 8,71<br>[ND; ND]           | 5<br>[ND; ND]           | 23,4<br>[ND; ND]        |
| od 28 dana do<br>< 3 mjeseca  | 1 mg/kg**      | 8   | 2580<br>[864; 4880]               | 57,1<br>[37,1; 80,4]        | 9,53<br>[1,3; 20,3]        | 6,5<br>[2; 13]          | 25,2<br>[13; 32,8]      |
| od 3 mjeseca do<br>< 1 godine | 2 mg/kg        | 37  | 5670<br>[1800; 11 900]            | 144<br>[48,8; 294]          | 18,4<br>[4,43; 41,5]       | 5,09<br>[2; 13]         | 22,9<br>[15,5; 30,3]    |
| od 1 do<br>< 2 godine         | 2 mg/kg        | 8   | 3260<br>[1670; 5970]              | 95,5<br>[33,1; 215]         | 10,0<br>[2,02; 14,2]       | 3,56<br>[1,5; 7]        | 23<br>[11,6; 38,8]      |
| od 2 do<br>< 12 godina        | 2 mg/kg        | 32  | 4490<br>[765; 9070]               | 116<br>[21,4; 272]          | 15,0<br>[3,06; 32,2]       | 3,94<br>[1,5; 7,5]      | 24,2<br>[17,4; 35,3]    |
|                               | 40 mg          | 64  | 4650<br>[1770; 9130]              | 87,1<br>[31,1; 147]         | 19,1<br>[7,36; 39,2]       | 5,51<br>[2,5; 10,5]     | 33,8<br>[21,7; 52,4]    |
| od 12 do < 18<br>godina       | 40 mg          | 44  | 3520<br>[1230; 7470]              | 52,7<br>[17,5; 94,3]        | 15,5<br>[5,76; 31,2]       | 4,32<br>[1,5; 7,5]      | 42,9<br>[32; 69]        |
|                               | 80 mg          | 13  | 6600<br>[2730; 11 600]            | 83,7<br>[43,9; 147]         | 29,6<br>[12,1; 51,7]       | 5,19<br>[1; 13]         | 50,7<br>[34,2; 64,5]    |
| 18 godina i stariji           | 40 mg          | 310 | 3470<br>[1440; 6350]              | 47,4<br>[20,6; 86,2]        | 15,4<br>[6,36; 27,8]       | 4,67<br>[1,5; 10]       | 47,7<br>[31,2; 67,5]    |
|                               | 80 mg          | 338 | 5880<br>[2270; 11 200]            | 73,4<br>[27,5; 141]         | 26,2<br>[10,7; 49,4]       | 5,19<br>[2; 11]         | 52,8<br>[33,6; 76,2]    |

\* Dozne skupine temelje se na tjelesnoj težini: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg do < 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

\*\* Za dobne kategorije bez opaženih farmakokinetičkih vrijednosti kod primjene preporučene doze baloksavirmarboksila, populacijsko farmakokinetičko modeliranje predviđa da se dozom od 2 mg/kg u djece u dobi od 22 dana do 3 mjeseca postiže izloženost slična onoj u odraslih osoba i starije djece.

\*\*\* ND: Nije dostupno

Farmakokinetika baloksavira u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 3 tjedna nije ustanovljena.

#### *Starije osobe*

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

#### *Oštećenje jetrene funkcije*

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

Farmakokinetika u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije nije se ocjenjivala (vidjeti dio 4.2).

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

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

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

U štakora je primijećeno produljenje protrombinskog vremena (PV) i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV) pri razinama izloženosti barem jednakima izloženosti u ljudi prema vrijednosti  $AUC_{0-24h}$  pod posebnim eksperimentalnim uvjetima, 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 tjedna ni pri najvećoj ispitivanoj dozi, kojom se postiže izloženost 8 puta veća od izloženosti u ljudi prema vrijednosti  $AUC_{0-24h}$ . Smatra se da je klinička važnost tih podataka ograničena.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti baloksavirmarboksila.

Predlijek baloksavirmarboksil i njegov aktivni oblik baloksavir ne smatraju se genotoksičnima jer su se pokazali negativnima u testovima bakterijske reverzne mutacije i mikronukleusnim testovima na uzgojenim stanicama sisavaca, a baloksavirmarboksil pokazao se negativnim i u mikronukleusnom testu *in vivo* na glodavcima.

Baloksavirmarboksil nije utjecao na plodnost nakon peroralne primjene mužjacima i ženka štakora u dozama kojima se postiže izloženost 5 puta veća od izloženosti u ljudi prema vrijednosti  $AUC_{0-24h}$ .

Baloksavirmarboksil nije uzrokovao malformacije u štakora ni kunića.

U ispitivanju embriofetalnog razvoja nakon svakodnevne peroralne primjene baloksavirmarboksila ženka štakora 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 u ljudi prema vrijednosti  $AUC_{0-24h}$ .

U kunića je doza kojom se prema vrijednosti  $AUC_{0-24h}$  postiže izloženost 14 puta veća od izloženosti u ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze dovela do pobačaja i značajnog porasta incidencije plodova s promjenama na kosturu (cervikalno rebro). Promjene na kosturu resorbirale su se tijekom procesa rasta susjednih cervikalnih kralježaka. U kunića je utvrđeno da doza kojom se postiže izloženost 6 puta veća od izloženosti u ljudi prema vrijednosti  $AUC_{0-24h}$  nije bila povezana ni s kakvim štetnim učincima.

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)  
hipromeloza (E464)  
maltitol (E965)  
manitol (E421)  
povidon (K25) (E1201)  
natrijev klorid  
okus jagode (uključujući propilenglikol)  
sukraloza (E955)  
talk (E553b)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Xofluza 10 mg, 30 mg i 40 mg granule dostupne su u vrećicama od laminirane folije (polietilentereftalat/aluminij/polietilen) u kutijama.  
Jedna kutija sadrži 1 (30 mg ili 40 mg) vrećicu ili 2 (10 mg) vrećice.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Izbjegavati doticaj s kožom.

Xofluza granule treba uzeti/dati odmah nakon miješanja s vodom za piće.

#### **Priprema oralne suspenzije, 2 mg/ml (za bolesnike tjelesne težine < 9 kg)**

Lijek mora pripremiti i primijeniti zdravstveni radnik.

Za pripremu i primjenu preporučuje se upotrijebiti staklenu bočicu (od npr. 50 ml), odgovarajući nastavak koji se utisne u grlo bočice i štrcaljku.

1. Za dozu od 2 mg/kg upotrijebite samo granule u vrećici od 40 mg.
2. Lupnite po vrećici kako bi se granule skupile na jednoj strani vrećice.
3. Otvorite vrećicu i istresite granule u bočicu. Lupkanjem po vrećici osigurajte da se istresu sve granule.
4. Rekonstituirajte granule s odmjerenih 18,5 ml vode za piće.
5. Nemojte tresti bočicu.
6. Lagano vrtite bočicu da biste osigurali jednoliku suspenziju granula.
7. Izmjerite točan volumen suspenzije pomoću štrcaljke za usta (za primjenu kroz usta) ili štrcaljke za enteralnu primjenu i odmah je primijenite. Potrebno je primijeniti 1 ml suspenzije po kg (tjelesne težine), primjerice dijete koje teži 8 kg treba primiti 8 ml suspenzije. Suspenziju treba baciti ako se ne upotrijebi u roku od 10 sati nakon rekonstitucije.

Nakon što se suspenzija pripremi za primjenu i primijeni točan volumen, ne može se ponovno upotrijebiti. Preostalu suspenziju potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **Priprema granula (za bolesnike tjelesne težine $\geq 9$ kg)**

Priprema i primjena koju provodi bolesnik ili njegovatelj

1. Lupnite po vrećici kako bi se granule skupile na jednoj strani vrećice. Ovisno o dozi, mogu biti potrebne dvije vrećice (vidjeti Tablicu 1).
  - 1a. Za dozu od 20 mg upotrijebite dvije vrećice od 10 mg prema uputama u nastavku. Vrećice uzmite zajedno.
  - 1b. Za dozu od 80 mg upotrijebite dvije vrećice od 40 mg. Vrećice uzmite odvojeno. Za primjenu prve vrećice slijedite korake od 2 do 8 i onda ponovite korake od 2 do 8 za primjenu druge vrećice.
2. Otvorite vrećicu i istresite granule u malu čašu u kojoj je malo vode za piće (tj. 1 jušna žlica, približno 15 do 20 ml).
3. Lupkanjem po vrećici (ili vrećicama) osigurajte da se istresu sve granule.
4. Lagano vrtite čašu 1 minutu ili dok se granule potpuno ne otope.
5. Popijte odmah.
6. Ponovno napunite čašu s približno 15 do 20 ml vode za piće i zavrtite je kako biste pokupili sve preostale granule.
7. Popijte odmah.
8. Ako je u čaši preostalo granula, ponovite 6. i 7. korak.

Za cjelovite informacije o pripremi i primjeni Xofluza granula pročitajte Upute za uporabu priložene u pakiranju lijeka.

Provjerite upute proizvođača za veličinu i dimenzije sonde za enteralnu prehranu.

Za primjenu lijeka kroz sondu za enteralnu prehranu, štrcaljkom za enteralnu primjenu izvucite granule pomiješane s vodom. Isperite sondu s 1 ml vode prije i nakon enteralne primjene lijeka.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/20/1500/006  
EU/1/20/1500/007  
EU/1/20/1500/008

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 7. siječnja 2021.

Datum posljednje obnove odobrenja: 17. studenog 2025.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Whylen  
Njemačka

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahitjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Xofluza 20 mg filmom obložene tablete  
baloksavirmarboksil

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg baloksavirmarboksila.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

2 filmom obložene tablete

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku  
Za primjenu kroz usta  
Uzeti obje tablete kao jednu dozu

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/20/1500/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

xofluza 20 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Xofluza 20 mg filmom obložene tablete  
baloksavirmarboksil

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Xofluza 40 mg filmom obložene tablete  
baloksavirmarboksil

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg baloksavirmarboksila.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

2 filmom obložene tablete

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku  
Za primjenu kroz usta  
Uzeti obje tablete kao jednu dozu

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage

|                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI<br/>OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|--------------------------------------------------------------|

EU/1/20/1500/002

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BROJ SERIJE</b> |
|------------------------|

Lot

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA</b> |
|-----------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>15. UPUTE ZA UPORABU</b> |
|-----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b> |
|----------------------------------------|

xofluza 40 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b> |
|--------------------------------------------------|

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Xofluza 40 mg filmom obložene tablete  
baloksavirmarboksil

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg baloksavirmarboksila.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

1 filmom obložena tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

|                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI<br/>OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|--------------------------------------------------------------|

EU/1/20/1500/004

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BROJ SERIJE</b> |
|------------------------|

Lot

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA</b> |
|-----------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>15. UPUTE ZA UPORABU</b> |
|-----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b> |
|----------------------------------------|

xofluza 40 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b> |
|--------------------------------------------------|

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Xofluza 40 mg filmom obložene tablete  
baloksavirmarboksil

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Xofluza 80 mg filmom obložene tablete  
baloksavirmarboksil

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 80 mg baloksavirmarboksila.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

1 filmom obložena tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

|                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI<br/>OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|--------------------------------------------------------------|

EU/1/20/1500/003

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BROJ SERIJE</b> |
|------------------------|

Lot

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA</b> |
|-----------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>15. UPUTE ZA UPORABU</b> |
|-----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b> |
|----------------------------------------|

xofluza 80 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b> |
|--------------------------------------------------|

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Xofluza 80 mg filmom obložene tablete  
baloksavirmarboksil

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Xofluza 2 mg/ml granule za oralnu suspenziju  
baloksavirmarboksil

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 bočica sadrži 40 mg baloksavirmarboksila.  
Jedan ml oralne suspenzije sadrži 2 mg baloksavirmarboksila.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži natrij i maltitol.  
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule za oralnu suspenziju  
1 bočica  
Također sadrži: 1 odmjerna čašica, 1 utisni nastavak za bočicu, 2 štrcaljke za usta (3 ml i 10 ml)

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku  
Za primjenu kroz usta ili enteralno nakon rekonstitucije

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Izbjegavati doticaj s kožom

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Bočicu držati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Nakon rekonstitucije: Ne tresti. Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C i upotrijebiti unutar 10 sati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Suspenziju treba baciti ako se ne upotrijebi unutar 10 sati nakon rekonstitucije

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/20/1500/005

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

xofluza 2 mg/ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNICA BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Xofluza 2 mg/ml granule za oralnu suspenziju  
baloksavirmarboksil

**2. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku  
Za primjenu kroz usta ili enteralno nakon rekonstitucije

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP  
Baciti nakon (sati:minute)

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

Sadrži 40 mg baloksavirmarboksila

**6. DRUGO**

Bočicu držati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage

Nakon rekonstitucije: Ne tresti. Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C i upotrijebiti unutar 10 sati

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Xofluza 10 mg granule u vrećici  
baloksavirmarboksil

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 vrećica sadrži 10 mg baloksavirmarboksila.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži maltitol.  
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule u vrećici  
2 vrećice

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku  
Za primjenu kroz usta ili enteralno nakon miješanja s vodom

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Držite granule (i tekućinu nakon miješanja) dalje od kože

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

|                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI<br/>OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|--------------------------------------------------------------|

EU/1/20/1500/006

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BROJ SERIJE</b> |
|------------------------|

Lot

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA</b> |
|-----------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>15. UPUTE ZA UPORABU</b> |
|-----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b> |
|----------------------------------------|

xofluza 10 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b> |
|--------------------------------------------------|

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORAJU NAJMANJE SADRŽAVATI MALA UNUTARNJA JEDINIČNA  
PAKIRANJA**

**VREĆICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Xofluza 10 mg granule u vrećici  
baloksavirmarboksil  
Kroz usta

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Xofluza 30 mg granule u vrećici  
baloksavirmarboksil

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 vrećica sadrži 30 mg baloksavirmarboksila.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži maltitol.  
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule u vrećici  
1 vrećica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku  
Za primjenu kroz usta ili enteralno nakon miješanja s vodom

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Držite granule (i tekućinu nakon miješanja) dalje od kože

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

|                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI<br/>OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|--------------------------------------------------------------|

EU/1/20/1500/007

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BROJ SERIJE</b> |
|------------------------|

Lot

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA</b> |
|-----------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>15. UPUTE ZA UPORABU</b> |
|-----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b> |
|----------------------------------------|

xofluza 30 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b> |
|--------------------------------------------------|

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
VREĆICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Xofluza 30 mg granule u vrećici  
baloksavirmarboksil  
Kroz usta

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Xofluza 40 mg granule u vrećici  
baloksavirmarboksil

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 vrećica sadrži 40 mg baloksavirmarboksila.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Također sadrži maltitol.  
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule u vrećici  
1 vrećica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku  
Za primjenu kroz usta ili enteralno nakon miješanja s vodom

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Držite granule (i tekućinu nakon miješanja) dalje od kože

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/20/1500/008

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

xofluza 40 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
VREĆICA**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Xofluza 40 mg granule u vrećici  
baloksavirmarboksil  
Kroz usta

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## **Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika**

**Xofluza 20 mg filmom obložene tablete**

**Xofluza 40 mg filmom obložene tablete**

baloksavirmarboksil

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Xofluza i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego uzmete lijek Xofluza
3. Kako uzeti lijek Xofluza
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Xofluza
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### **1. Što je Xofluza i za što se koristi**

#### **Što je Xofluza**

Xofluza sadrži baloksavirmarboksil, jednu vrstu antivirusnog lijeka koja se zove „inhibitor endonukleaze ovisne o kapi”.

Xofluza se koristi za liječenje i sprječavanje gripe. Lijek sprječava širenje virusa gripe u tijelu te pomaže skratiti vrijeme oporavka od simptoma.

#### **Za što se Xofluza koristi**

- Xofluza se koristi za liječenje gripe u bolesnika u dobi od 3 tjedna i starijih koji imaju simptome gripe manje od 48 sati.
- Xofluza se koristi za sprječavanje gripe u osoba u dobi od 3 tjedna i starijih koje su bile u bliskom kontaktu s nekime za koga se zna ili sumnja da ima gripu.

### **2. Što morate znati prije nego uzmete lijek Xofluza**

#### **Nemojte uzeti lijek Xofluza**

- ako ste alergični na baloksavirmarboksil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

#### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Xofluza.

#### **Dojenčad i djeca**

Ovaj se lijek ne smije dati djeci mlađoj od 3 tjedna. Naime, nisu poznati učinci lijeka Xofluza u toj dobnoj skupini.

## **Drugi lijekovi i Xofluza**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nemojte uzeti lijek Xofluza zajedno s:

- laksativima, antacidima ili dodacima prehrani za primjenu kroz usta koji sadrže željezo, cink, selenij, kalcij ili magnezij.

Ti bi lijekovi mogli smanjiti učinak lijeka Xofluza.

## **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, iz opreza se preporučuje da izbjegavate uzimanje lijeka Xofluza. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije vjerojatno da će Xofluza utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **Xofluza sadrži laktozu**

Xofluza sadrži laktozu (jednu vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

## **Xofluza sadrži natrij**

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

## **3. Kako uzeti lijek Xofluza**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Kada uzeti lijek Xofluza**

Za liječenje gripe uzmite samo jednu dozu lijeka Xofluza što je prije moguće unutar 48 sati nakon pojave simptoma gripe.

Za sprječavanje gripe uzmite samo jednu dozu lijeka Xofluza što je prije moguće unutar 48 sati nakon kontakta sa zaraženom osobom.

## Koliko lijeka Xofluza uzeti

Doza lijeka Xofluza ovisi o Vašoj tjelesnoj težini. Vaš liječnik ili ljekarnik reći će Vam koliko lijeka trebate uzeti.

| Vaša tjelesna težina | Doza lijeka Xofluza                                                  |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------|
| < 20 kg              | Pročitajte uputu o lijeku za Xofluza granule za oralnu suspenziju    |
| ≥ 20 kg do < 80 kg   | Jednokratna doza od 40 mg, koja se uzima kao<br>- 2 tablete od 20 mg |
| 80 kg ili više       | Jednokratna doza od 80 mg, koja se uzima kao<br>- 2 tablete od 40 mg |

Xofluza se može uzeti s hranom ili bez nje (tj. na prazan želudac ili nakon jela). Uzmite sve tablete s malo vode.

## Ako uzmete više lijeka Xofluza nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete više lijeka nego što ste trebali, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet.

## Ako ste zaboravili uzeti lijek Xofluza

Ako zaboravite uzeti dio doze ili cijelu dozu, uzmite je što je prije moguće.

Za liječenje gripe lijek Xofluza treba uzeti unutar 48 sati od pojave simptoma gripe.

Za prevenciju gripe lijek Xofluza treba uzeti unutar 48 sati nakon bliskog kontakta s osobom za koju se zna ili sumnja da ima gripu.

## 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### Odrasli, adolescenti i djeca

**Odmah potražite liječničku pomoć ako se pojavi bilo koja od sljedećih ozbiljnih nuspojava:**

- teška alergijska reakcija (anafilaksija), koju mogu pratiti znakovi kao što su oticanje lica ili kože, osipi koji svrbe, nizak krvni tlak i otežano disanje

Učestalost tih nuspojava ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka.

### Druge moguće nuspojave:

Sljedeće nuspojave su **česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 bolesnika):

- proljev i povraćanje

Sljedeća je nuspojava **manje česta** (može se javiti u do 1 na 100 bolesnika):

- osip koji svrbi

Učestalost sljedeće nuspojave **je nepoznata** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- ishemijski kolitis (upala debelog crijeva zbog smanjenog protoka krvi)

## **Djeca (u dobi od 3 tjedna do < 12 godina)**

Sljedeće su nuspojave **česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 bolesnika):

- proljev, osip i povraćanje

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Xofluza**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Xofluza sadrži**

- Djelatna tvar je baloksavirmarboksil.
- Jedna filmom obložena tableta od 20 mg sadrži 20 mg baloksavirmarboksila. Jedna filmom obložena tableta od 40 mg sadrži 40 mg baloksavirmarboksila.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat (pogledajte odlomak „Xofluza sadrži laktozu” u dijelu 2.), umrežena karmelozanatrij (E468) (pogledajte odlomak „Xofluza sadrži natrij” u dijelu 2.), povidon (K25) (E1201), mikrokristalična celuloza (E460) i natrijev stearilfumarat u jezgri tablete te hipromeloza (E464), talk (E553b) i titanijev dioksid (E171) u film ovojnici.

### **Kako Xofluza izgleda i sadržaj pakiranja**

Xofluza 20 mg tablete su bijele do svjetložute, duguljaste filmom obložene tablete, s oznakom „ 772” na jednoj strani i „20” na drugoj strani.

Xofluza 20 mg filmom obložene tablete dostupne su u blister pakiranjima koja sadrže 2 tablete.

Xofluza 40 mg tablete su bijele do svjetložute, duguljaste filmom obložene tablete, s oznakom „BXM40” na jednoj strani.

Xofluza 40 mg filmom obložene tablete dostupne su u blister pakiranjima koja sadrže 2 tablete.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien,  
Luxembourg/Luxemburg**  
N.V. Roche S.A.  
België/Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Latvija**  
Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**България**  
Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 474 54 44

**Lietuva**  
UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Česká republika**  
Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Magyarország**  
Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

**Danmark**  
Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Nederland**  
Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Deutschland**  
Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Norge**  
Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Eesti**  
Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Österreich**  
Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Ελλάδα, Κύπρος**  
Roche (Hellas) A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**Polska**  
Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**España**  
Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**Portugal**  
Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**France**  
Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

**România**  
Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Hrvatska**  
Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Slovenija**  
Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ireland, Malta**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Ireland/L-Irlanda  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

## **Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika**

**Xofluza 40 mg filmom obložene tablete**

**Xofluza 80 mg filmom obložene tablete**

baloksavirmarboksil

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Xofluza i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego uzmete lijek Xofluza
3. Kako uzeti lijek Xofluza
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Xofluza
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### **1. Što je Xofluza i za što se koristi**

#### **Što je Xofluza**

Xofluza sadrži baloksavirmarboksil, jednu vrstu antivirusnog lijeka koja se zove „inhibitor endonukleaze ovisne o kapi”.

Xofluza se koristi za liječenje i sprječavanje gripe. Lijek sprječava širenje virusa gripe u tijelu te pomaže skratiti vrijeme oporavka od simptoma.

#### **Za što se Xofluza koristi**

- Xofluza se koristi za liječenje gripe u bolesnika u dobi od 3 tjedna i starijih koji imaju simptome gripe manje od 48 sati.
- Xofluza se koristi za sprječavanje gripe u osoba u dobi od 3 tjedna i starijih koje su bile u bliskom kontaktu s nekime za koga se zna ili sumnja da ima gripu.

### **2. Što morate znati prije nego uzmete lijek Xofluza**

#### **Nemojte uzeti lijek Xofluza**

- ako ste alergični na baloksavirmarboksil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

#### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Xofluza.

#### **Dojenčad i djeca**

Ovaj se lijek ne smije dati djeci mlađoj od 3 tjedna. Naime, nisu poznati učinci lijeka Xofluza u toj dobnoj skupini.

## **Drugi lijekovi i Xofluza**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nemojte uzeti lijek Xofluza zajedno s:

- laksativima, antacidima ili dodacima prehrani za primjenu kroz usta koji sadrže željezo, cink, selenij, kalcij ili magnezij

Ti bi lijekovi mogli smanjiti učinak lijeka Xofluza.

## **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, iz opreza se preporučuje da izbjegavate uzimanje lijeka Xofluza. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije vjerojatno da će Xofluza utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **Xofluza sadrži laktozu**

Xofluza sadrži laktozu (jednu vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

## **Xofluza sadrži natrij**

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

## **3. Kako uzeti lijek Xofluza**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Kada uzeti lijek Xofluza**

Za liječenje gripe uzmite samo jednu dozu lijeka Xofluza što je prije moguće unutar 48 sati nakon pojave simptoma gripe.

Za sprječavanje gripe uzmite samo jednu dozu lijeka Xofluza što je prije moguće unutar 48 sati nakon kontakta sa zaraženom osobom.

### **Koliko lijeka Xofluza uzeti**

Doza lijeka Xofluza ovisi o Vašoj tjelesnoj težini. Vaš liječnik ili ljekarnik reći će Vam koliko lijeka trebate uzeti.

| Vaša tjelesna težina | Doza lijeka Xofluza                                                  |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------|
| < 20 kg              | Pročitajte uputu o lijeku za Xofluza granule za oralnu suspenziju    |
| ≥ 20 kg do < 80 kg   | Jednokratna doza od 40 mg, koja se uzima kao<br>- 1 tableta od 40 mg |
| 80 kg ili više       | Jednokratna doza od 80 mg, koja se uzima kao<br>- 1 tableta od 80 mg |

Xofluza se može uzeti s hranom ili bez nje (tj. na prazan želudac ili nakon jela). Uzmite tabletu s malo vode.

#### Ako uzmete više lijeka Xofluza nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete više lijeka nego što ste trebali, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet.

#### Ako ste zaboravili uzeti lijek Xofluza

Ako zaboravite uzeti dozu, uzmite je što je prije moguće.

Za liječenje gripe lijek Xofluza treba uzeti unutar 48 sati od pojave simptoma gripe.

Za prevenciju gripe lijek Xofluza treba uzeti unutar 48 sati nakon bliskog kontakta s osobom za koju se zna ili sumnja da ima gripu.

## 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### Odrasli, adolescenti i djeca

#### Odmah potražite liječničku pomoć ako se pojavi bilo koja od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- teška alergijska reakcija (anafilaksija), koju mogu pratiti znakovi kao što su oticanje lica ili kože, osipi koji svrbe, nizak krvni tlak i otežano disanje

Učestalost tih nuspojava ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka.

#### Druge moguće nuspojave:

Sljedeće nuspojave su **česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 bolesnika):

- proljev i povraćanje

Sljedeća je nuspojava **manje česta** (može se javiti u do 1 na 100 bolesnika):

- osip koji svrbi

Učestalost sljedeće nuspojave **je nepoznata** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- ishemijski kolitis (upala debelog crijeva zbog smanjenog protoka krvi)

#### Djeca (u dobi od 3 tjedna do < 12 godina)

Sljedeće su nuspojave **česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 bolesnika):

- proljev, osip i povraćanje

## **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Xofluza**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Xofluza sadrži**

- Djelatna tvar je baloksavirmarboksil.
- Jedna filmom obložena tableta od 40 mg sadrži 40 mg baloksavirmarboksila. Jedna filmom obložena tableta od 80 mg sadrži 80 mg baloksavirmarboksila.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat (pogledajte odlomak „Xofluza sadrži laktozu” u dijelu 2.), umrežena karmelozanatrij (E468) (pogledajte odlomak „Xofluza sadrži natrij” u dijelu 2.), povidon (K25) (E1201), mikrokristalična celuloza (E460) i natrijev stearilfumarat u jezgri tablete te hipromeloza (E464), talk (E553b) i titanijev dioksid (E171) u film ovojnici.

### **Kako Xofluza izgleda i sadržaj pakiranja**

Xofluza 40 mg tablete su bijele do svjetložute, duguljaste filmom obložene tablete, s oznakom „BXM40” na jednoj strani.

Xofluza 40 mg filmom obložene tablete dostupne su u blister pakiranjima koja sadrže 1 tabletu.

Xofluza 80 mg tablete su bijele do svjetložute, duguljaste filmom obložene tablete, s oznakom „BXM80” na jednoj strani.

Xofluza 80 mg filmom obložene tablete dostupne su u blister pakiranjima koja sadrže 1 tabletu.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien,  
Luxembourg/Luxembourg**  
N.V. Roche S.A.  
België/Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Latvija**  
Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**България**  
Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 474 54 44

**Lietuva**  
UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Česká republika**  
Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Magyarország**  
Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

**Danmark**  
Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Nederland**  
Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Deutschland**  
Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Norge**  
Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Eesti**  
Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Österreich**  
Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Ελλάδα, Κύπρος**  
Roche (Hellas) A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**Polska**  
Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**España**  
Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**Portugal**  
Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**France**  
Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

**România**  
Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Hrvatska**  
Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Slovenija**  
Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Ireland, Malta**  
Roche Products (Ireland) Ltd.  
Ireland/L-Irlanda  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Slovenská republika**  
Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

## **Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika**

### **Xofluza 2 mg/ml granule za oralnu suspenziju baloksavirmarboksil**

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Informacije u ovoj uputi namijenjene su Vama ili osobi koju negujete – no u uputi se obraćamo samo Vama s „Vi”.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Xofluza i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego uzmete lijek Xofluza
3. Kako uzeti lijek Xofluza
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Xofluza
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Xofluza i za što se koristi**

##### **Što je Xofluza**

Xofluza sadrži baloksavirmarboksil, jednu vrstu antivirusnog lijeka koja se zove „inhibitor endonukleaze ovisne o kapi”.

Xofluza se koristi za liječenje i sprječavanje gripe. Lijek sprječava širenje virusa gripe u tijelu te pomaže skratiti vrijeme oporavka od simptoma.

##### **Za što se Xofluza koristi**

- Xofluza se koristi za liječenje gripe u bolesnika u dobi od 3 tjedna i starijih koji imaju simptome gripe manje od 48 sati.
- Xofluza se koristi za sprječavanje gripe u osoba u dobi od 3 tjedna i starijih koje su bile u bliskom kontaktu s nekime za koga se zna ili sumnja da ima gripu.

#### **2. Što morate znati prije nego uzmete lijek Xofluza**

##### **Nemojte uzeti lijek Xofluza**

- ako ste alergični na baloksavirmarboksil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Xofluza.

## **Dojenčad i djeca**

Ovaj se lijek ne smije dati djeci mlađoj od 3 tjedna. Naime, nisu poznati učinci lijeka Xofluza u toj dobnoj skupini.

## **Drugi lijekovi i Xofluza**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nemojte uzeti lijek Xofluza zajedno s:

- laksativima, antacidima ili dodacima prehrani za primjenu kroz usta koji sadrže željezo, cink, selenij, kalcij ili magnezij

Ti bi lijekovi mogli smanjiti učinak lijeka Xofluza.

## **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, iz opreza se preporučuje da izbjegavate uzimanje lijeka Xofluza. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije vjerojatno da će Xofluza utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **Xofluza sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži 23,6 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u 20 ml oralne suspenzije. To odgovara 1,2% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija.

## **Xofluza sadrži maltitol**

Ovaj lijek sadrži 700 mg maltitola u 20 ml oralne suspenzije. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

## **3. Kako uzeti lijek Xofluza**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Izbjegavajte doticaj s kožom.

### **Kada uzeti lijek Xofluza**

Za liječenje gripe uzmite samo jednu dozu lijeka Xofluza što je prije moguće unutar 48 sati nakon pojave simptoma gripe.

Za sprječavanje gripe uzmite samo jednu dozu lijeka Xofluza što je prije moguće unutar 48 sati nakon kontakta sa zaraženom osobom.

## Koliko lijeka Xofluza uzeti

Doza lijeka Xofluza ovisi o Vašoj tjelesnoj težini. Vaš liječnik ili ljekarnik reći će Vam koliko lijeka trebate uzeti.

| Bolesnikova tjelesna težina | Volumen oralne suspenzije nakon rekonstitucije |
|-----------------------------|------------------------------------------------|
| Do 20 kg                    | 1 ml po kg (tjelesne težine)                   |
| Od 20 kg do < 80 kg         | 20 ml (iz jedne bočice)                        |
| 80 kg ili više              | 40 ml (iz dviju bočica)                        |

Xofluza se može uzeti s hranom ili bez nje (tj. na prazan želudac ili nakon jela). Granule za oralnu suspenziju i pripremljena oralna suspenzija ne smiju se miješati s hranom. Bilo kakvo miješanje osim preporučenoga odgovornost je zdravstvenog radnika ili korisnika.

Xofluza se može primijeniti kroz sondu (cjevčicu) za hranjenje. Za primjenu lijeka Xofluza kroz sondu za hranjenje slijedite upute liječnika i/ili ljekarnika.

## Ako uzmete više lijeka Xofluza nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete više lijeka nego što ste trebali, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet.

## Ako ste zaboravili uzeti lijek Xofluza

Ako zaboravite uzeti dio ili cijelu dozu, uzmite je što je prije moguće. Ako su granule već rekonstituirane, dozu uzmite unutar 10 sati nakon pripreme rekonstituirane suspenzije.

Za liječenje gripe lijek Xofluza treba uzeti unutar 48 sati od pojave simptoma gripe.

Za prevenciju gripe lijek Xofluza treba uzeti unutar 48 sati nakon bliskog kontakta s osobom za koju se zna ili sumnja da ima gripu.

## 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### Odrasli, adolescenti i djeca

**Odmah potražite liječničku pomoć ako se pojavi bilo koja od sljedećih ozbiljnih nuspojava:**

- teška alergijska reakcija (anafilaksija), koju mogu pratiti znakovi kao što su oticanje lica ili kože, osipi koji svrbe, nizak krvni tlak i otežano disanje

Učestalost tih nuspojava ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka.

### **Druge moguće nuspojave:**

Sljedeće nuspojave su **česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 bolesnika):

- proljev i povraćanje

Sljedeća je nuspojava **manje česta** (može se javiti u do 1 na 100 bolesnika):

- osip koji svrbi

Učestalost sljedeće nuspojave **je nepoznata** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- ishemijski kolitis (upala debelog crijeva zbog smanjenog protoka krvi)

### **Djeca (u dobi od 3 tjedna do < 12 godina)**

Sljedeće su nuspojave **česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 bolesnika):

- proljev, osip i povraćanje

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Xofluza**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Prije rekonstitucije: Bočicu držati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Nakon rekonstitucije: Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C i upotrijebiti unutar 10 sati.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Xofluza sadrži**

- Djelatna tvar je baloksavirmarboksil.
- Jedna bočica granula za oralnu suspenziju sadrži 40 mg baloksavirmarboksila.
- Drugi sastojci su bezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), hipromeloza (E464), maltitol (E965) (pogledajte odlomak „Xofluza sadrži maltitol” u dijelu 2.), manitol (E421), povidon (K25) (E1201), natrijev klorid (pogledajte odlomak „Xofluza sadrži natrij” u dijelu 2.), okus jagode (uključujući propilenglikol), sukraloza (E955) i talk (E553b).

### **Kako Xofluza izgleda i sadržaj pakiranja**

- Granule lijeka Xofluza bijele su do svjetložute boje.
- Xofluza 2 mg/ml granule za oralnu suspenziju dolaze u smeđoj bočici s bijelim navojnim zatvaračem s evidencijom otvaranja sigurnim za djecu i sadrže 40 mg granula koje treba pomiješati s 20 ml pitke vode.
- Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu, 1 utisni nastavak za bočicu (za lakše uvlačenje rekonstituirane oralne suspenzije lijeka Xofluza u štrcaljku), 1 odmjernu čašicu (za odmjeravanje 20 ml pitke vode), 1 štrcaljku za usta volumena 3 ml i 1 štrcaljku za usta volumena 10 ml (za primjenu točne količine lijeka kroz usta). Svaka štrcaljka za usta sadrži oznake za mililitre (ml) (pogledajte slike u *Uputama za uporabu*).

Za detaljne informacije o tome kako pripremiti oralnu suspenziju te odmjeriti i uzeti ili dati lijek pročitajte Upute za uporabu.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien,  
Luxembourg/Luxemburg**  
N.V. Roche S.A.  
België/Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Latvija**  
Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**България**  
Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 474 54 44

**Lietuva**  
UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Česká republika**  
Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Magyarország**  
Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

**Danmark**  
Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Nederland**  
Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Deutschland**  
Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Norge**  
Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Eesti**  
Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Österreich**  
Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Ελλάδα, Κύπρος**  
Roche (Hellas) A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**Polska**  
Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**España**  
Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**Portugal**  
Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**France**  
Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

**România**  
Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Hrvatska**

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland, Malta**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u****Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

**Upute za uporabu**  
**Xofluza 2 mg/ml granule za oralnu suspenziju**  
baloksavirmarboksil



**Pročitajte ove Upute za uporabu u cijelosti** prije miješanja (rekonstitucije) i/ili primjene lijeka Xofluza.

Zamolite liječnika i/ili ljekarnika da Vam pokažu kako upotrijebiti lijek Xofluza. Informacije u ovim Uputama za uporabu namijenjene su Vama ili osobi koju negujete, no u uputama se navodi samo „Vi”.

## Čuvanje

---

- Prije rekonstitucije: Bočicu držati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.
- Nakon rekonstitucije: Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C i upotrijebiti unutar 10 sati.
- Ako je lijek Xofluza bio izložen temperaturama višima od preporučenih, mora se baciti (pogledajte 15. korak).
- Uvijek čuvajte lijek Xofluza izvan pogleda i dohvata djece.

## Važne informacije

---

- Operite ruke prije i nakon uporabe lijeka Xofluza.
- Ako suspenzija lijeka Xofluza dođe u doticaj s kožom ili bilo kojom površinom, isperite ih sapunom i vodom.
- Prije uporabe provjerite rok valjanosti i pogledajte je li lijek oštećen.
- Ako ste lijek Xofluza dobili u obliku suspenzije, provjerite vrijeme miješanja lijeka i upotrijebite ga odmah ili unutar 10 sati od miješanja.
- Xofluza se može primijeniti kroz sondu (cjevčicu) za hranjenje. Za primjenu lijeka Xofluza kroz sondu za hranjenje slijedite upute liječnika ili ljekarnika.  
× **Nemojte** tresti lijek Xofluza.

## Doziranje lijeka Xofluza

---

- Primjena lijeka Xofluza razlikuje se ovisno o tjelesnoj težini bolesnika.
- Za točnu dozu pogledajte tablicu u 17. koraku.
  - Ako i dalje niste sigurni, pitajte liječnika ili ljekarnika.
- Xofluza oralna suspenzija uzima se jednokratno u samo jednoj dozi.
- **Lijek Xofluza primijenite odmah nakon miješanja.**
  - Ako ga ne možete primijeniti odmah, učinite to unutar 10 sati nakon miješanja.
- Nakon uporabe neiskorišteni se lijek mora baciti.  
× **Nemojte** ponovno upotrijebiti Xofluza oralnu suspenziju za liječenje druge osobe.

## 1. FAZA: PRIJE NEGO ŠTO ZAPOČNETE

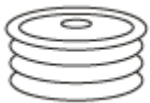
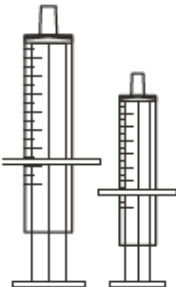
### Provjerite oblik lijeka

1. Provjerite je li ljekarnik već pomiješao lijek Xofluza.
2. Prije uporabe provjerite rok valjanosti i pogledajte je li lijek oštećen.

### Uvjeti čuvanja

- Granule za oralnu suspenziju (prije rekonstitucije s vodom):
  - × Bočicu držati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.
- Rekonstituirana oralna suspenzija:  
Upotrijebite odmah nakon rekonstitucije s pitkom vodom. Ako ga nije moguće odmah upotrijebiti, rekonstituirani lijek može se čuvati do 10 sati (na temperaturi ispod 30 °C).
- Uvijek čuvajte lijek Xofluza izvan pogleda i dohvata djece.

### Provjerite sadržaj pakiranja

|                                                                                     |                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
|    | 1 bočica lijeka Xofluza           |
|   | 1 odmjerna čašica                 |
|  | 1 utisni nastavak za bočicu       |
|  | 2 štrcaljke za usta: 3 ml i 10 ml |

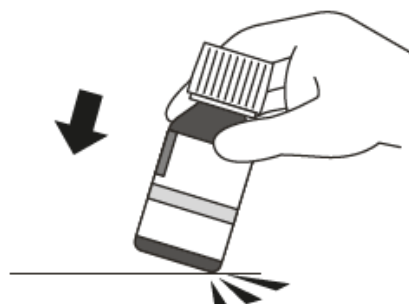
× **Nemojte** upotrijebiti lijek ako bilo koji dio pribora nedostaje ili je oštećen.

### **2. FAZA: PRIPREMA LIJEKA XOFLUZA**

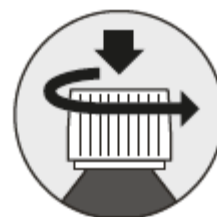
3. Ako je ljekarnik pomiješao lijek i bočica koju ste dobili sadrži tekućinu, prijedite na dio „3. FAZA: DOZIRANJE LIJEKA XOFLUZA”. U protivnom nastavite čitati.
4. Operite ruke prije i nakon uporabe lijeka Xofluza.

### Protresite granule i otvorite bočicu

5. Nježno lupnite dnom bočice o tvrdu površinu da biste protresli granule lijeka Xofluza.



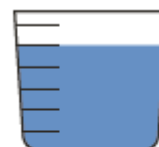
6. Da biste otvorili bočicu, pritisnite i zakrenite zatvarač u smjeru koji pokazuje strelica na slici.
- Sačuvajte zatvarač da biste mogli zavrtjeti bočicu i tako pomiješati suspenziju.



### Granulama dodajte 20 ml pitke vode

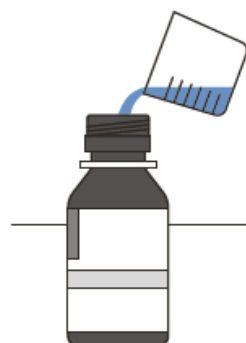
× **Nemojte** dodavati vodu ako bočica već sadrži suspenziju, tj. ako je ljekarnik već pomiješao lijek.

7. Isperite (priloženu) odmjernu čašicu prije uporabe.
8. Ulijte 20 ml pitke vode sobne temperature u odmjernu čašicu. Provjerite sadrži li čašica točno 20 ml vode.



**20 ml**

9. Ulijte vodu u bočicu.



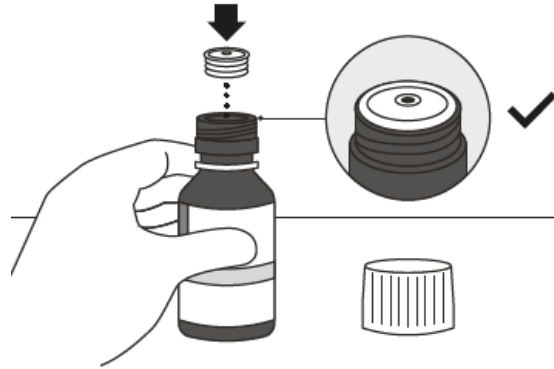
× **Nemojte** upotrijebiti nikakvu drugu hranu ni tekućinu osim pitke vode za miješanje oralne suspenzije lijeka Xofluza.

### Utisnite nastavak za bočicu

10. Jednom rukom držite bočicu na stolu.

11. Stavite nastavak za bočicu u otvor i utisnite ga.

- Nastavak za bočicu mora biti čvrsto priljubljen uz rub bočice.

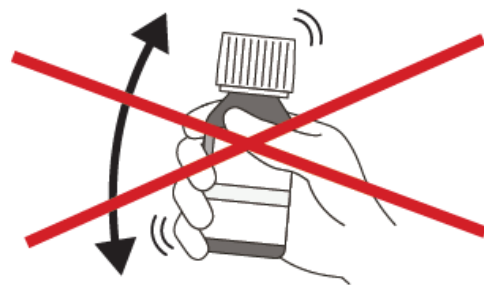


12. Vratite zatvarač na bočicu i čvrsto ga navijte.



**Nemojte** tresti bočicu.

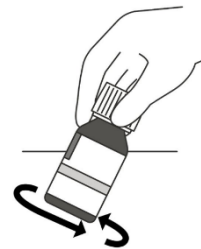
Tresenjem se stvara pjena pa može doći do primjene pogrešne doze.



13. Uhvatite bočicu za zatvarač i polagano je vrtite 1 minutu kružnim pokretima ruke.



**1 min**



14. Lijek Xofluza čuvajte na sobnoj temperaturi (ispod 30 °C) i primijenite odmah nakon miješanja. Ako ga ne možete primijeniti odmah, učinite to unutar 10 sati nakon miješanja.

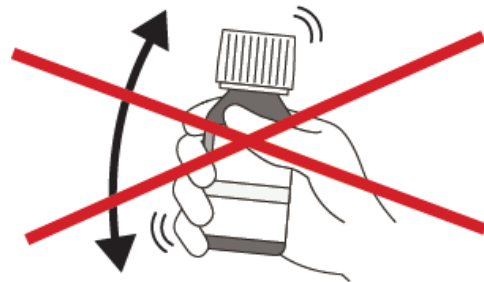
### 3. FAZA: DOZIRANJE LIJEKA XOFLUZA

15. Provjerite je li Xofluza čuvana na sobnoj temperaturi (ispod 30 °C) i je li pomiješana unutar proteklih 10 sati. Ako to nije slučaj, nemojte je upotrijebiti i obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

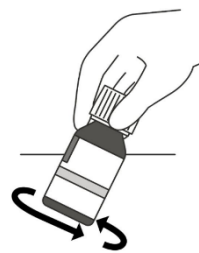


**Nemojte** tresti bočicu.

Tresenjem se stvara pjena, pa može doći do primjene pogrešne doze.



16. Uхватite bočicu za zatvarač i polagano je vrtite 1 minutu kružnim pokretima ruke.



### **Odaberite štrcaljku za usta**

17. Upotrijebite volumen doze koji su Vam rekli liječnik ili ljekarnik ili odaberite volumen doze na temelju tjelesne težine (pogledajte tablicu u nastavku). Ako niste sigurni koji volumen odabrati, obratite se liječniku ili ljekarniku.

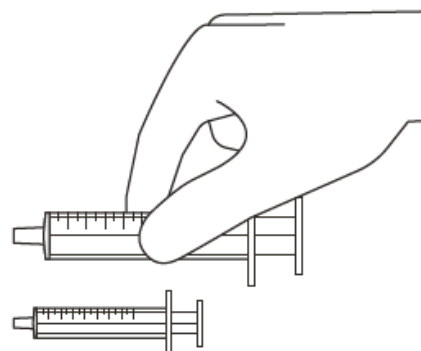
| Bolesnikova tjelesna težina | Volumen oralne suspenzije  |
|-----------------------------|----------------------------|
| Do 20 kg                    | 1 ml po kg tjelesne težine |
| Od 20 kg do < 80 kg         | 20 ml (iz jedne bočice)    |
| 80 kg ili više              | 40 ml (iz dvije bočice)    |

**Primjerice:** Za dijete tjelesne težine 12 kg doza iznosi 12 ml Xofluza oralne suspenzije.

18. Odaberite štrcaljku za usta prema volumenu doze.

- Ako je doza veća od 10 ml, morat ćete dvaput izvlačiti lijek iz bočice – služeći se velikom štrcaljkom.
- Ako drugi put trebate izvući manje od 3 ml, upotrijebite malu štrcaljku za izvlačenje lijeka iz bočice.

Ako niste sigurni koju štrcaljku za usta odabrati, obratite se liječniku ili ljekarniku.



**Primjerice:** Za punu dozu od 12 ml izvucite 10 ml velikom štrcaljkom, a zatim 2 ml malom štrcaljkom.

× **Nemojte** prepuniti štrcaljke iznad oznaka za mililitre. Primijenite više doza tako da dvaput upotrijebite istu štrcaljku ili da upotrijebite dvije štrcaljke.

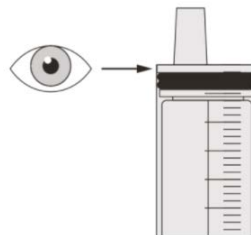
### **Otvorite bočicu**

19. Da biste otvorili bočicu, pritisnite i zakrenite zatvarač u smjeru koji pokazuje strelica na slici.
- Sačuvajte zatvarač da biste mogli zatvoriti bočicu nakon uporabe.

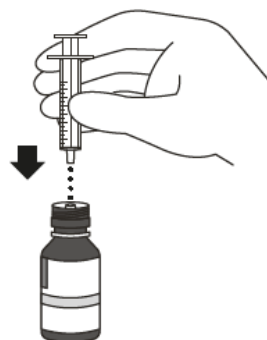


### **Umetnite štrcaljku**

20. Potisnite klip štrcaljke za usta do kraja da biste iz nje istisnuli zrak.



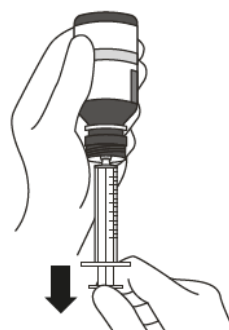
21. Držeći bočicu na stolu umetnite vrh štrcaljke u nastavak za bočicu.



### **Izvucite suspenziju**

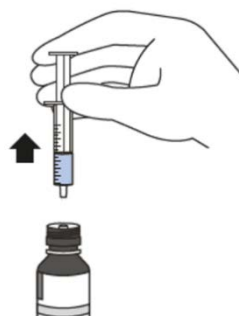
22. Da biste napunili štrcaljku, pažljivo preokrenite bočicu sa štrcaljkom.

23. Držeći štrcaljku čvrsto umetnutom u nastavak za bočicu, polagano izvlačite klip dok u štrcaljku ne uvučete potrebnu količinu suspenzije – dok se vrh klipa ne poravna s oznakom za dozu koja Vam je potrebna.



### **Izvadite štrcaljku**

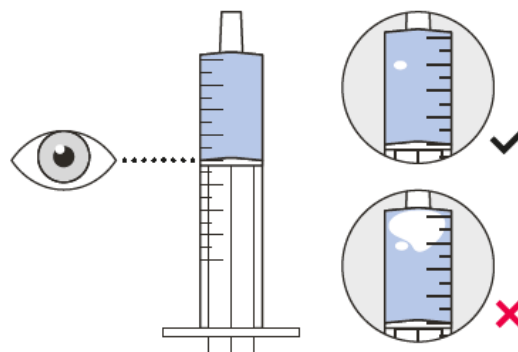
24. Držite klip na mjestu (u protivnom bi se mogao pomaknuti) i okrenite bočicu sa štrcaljkom u uspravan položaj te ih stavite na stol.
25. Izvadite štrcaljku za usta iz nastavka za bočicu.



### Provjerite volumen u štrcaljki

26. Držeći štrcaljku s vrhom usmjerenim prema gore, provjerite:

- jeste li izvukli točan volumen
- ima li u štrcaljki velikih mjehurića zraka



**Napomena:** Ako niste izvukli točan volumen lijeka ili ako u štrcaljki ima velikih mjehurića zraka, ponovno umetnite štrcaljku u nastavak za bočicu, istisnite lijek u bočicu, a zatim ga ponovno izvucite (počevši od 22. koraka).

× **Nemojte** prepuniti štrcaljke iznad oznaka za mililitre. Primijenite više doza tako da dvaput upotrijebite istu štrcaljku ili da upotrijebite dvije štrcaljke.

### 4. FAZA: PRIMJENA DOZE



**Nemojte** primijeniti lijek Xofluza izravno u grlo i nemojte ga primijeniti prebrzo jer to može izazvati gušenje.

27. Sjednite uspravno da biste izbjegli gušenje suspenzijom.

28. Stavite štrcaljku u usta tako da njezin vrh dodiruje bilo koji obraz.



29. Polako potisnite klip do kraja. Uvjerite se da je lijek progutan.

**Napomena:** Ako trebate više puta izvlačiti lijek iz bočice da biste primijenili punu dozu, ponovite postupak počevši od 20. koraka.

### 5. FAZA: NAKON PRIMJENE

30. Nakon primjene lijeka možete popiti malo vode.



31. Zatvorite bočicu s ostatkom suspenzije lijeka Xofluza i vratite je u ljekarnu ili na odgovarajuću lokaciju za prikupljanje.

Štrcaljku(e) za usta zbrinite sukladno nacionalnim propisima.



32. Operite ruke.

- × **Nemojte** bacati nikakve lijekove u otpadne vode ili kućni otpad. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.
- × **Nemojte** ponovno upotrijebiti Xofluza oralnu suspenziju za liječenje druge osobe.

## **Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika**

**Xofluza 10 mg granule u vrećici**

**Xofluza 30 mg granule u vrećici**

**Xofluza 40 mg granule u vrećici**

baloksavirmarboksil

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Informacije u ovoj uputi namijenjene su Vama ili osobi koju negujete – no u uputi se obraćamo samo Vama s „Vi”.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Xofluza i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego uzmete lijek Xofluza
3. Kako uzeti lijek Xofluza
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Xofluza
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### **1. Što je Xofluza i za što se koristi**

#### **Što je Xofluza**

Xofluza sadrži djelatnu tvar baloksavirmarboksil, jednu vrstu antivirusnog lijeka koja se zove „inhibitor endonukleaze ovisne o kapi”.

Xofluza se koristi za liječenje i sprječavanje gripe. Lijek sprječava širenje virusa gripe u tijelu. To pomaže skratiti vrijeme oporavka od simptoma.

#### **Za što se Xofluza koristi**

Xofluza se koristi u bolesnika u dobi od 3 tjedna i starijih. Koristi se za:

- liječenje gripe u bolesnika koji imaju simptome gripe kraće od 48 sati
- sprječavanje gripe u osoba koje su bile u bliskom kontaktu s nekime tko ima grupu ili je vjerojatno da ima gripu.

### **2. Što morate znati prije nego uzmete lijek Xofluza**

#### **Nemojte uzeti lijek Xofluza**

- ako ste alergični na baloksavirmarboksil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

#### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Xofluza.

## **Dojenčad i djeca**

Ovaj se lijek ne smije dati djeci mlađoj od 3 tjedna. Naime, nisu poznati učinci lijeka Xofluza u toj dobnoj skupini.

## **Drugi lijekovi i Xofluza**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nemojte uzeti lijek Xofluza zajedno s:

- laksativima
- antacidima
- dodacima prehrani za primjenu kroz usta koji sadrže željezo, cink, selenij, kalcij ili magnezij.

Ti bi lijekovi mogli smanjiti učinak lijeka Xofluza.

## **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, iz opreza se preporučuje da izbjegavate uzimanje lijeka Xofluza. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije vjerojatno da će Xofluza utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **Xofluza sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži natrij (sol)

- 10 mg i 30 mg Xofluza granule u vrećici sadrže manje od 23 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli), tj. zanemarive količine natrija
- 40 mg Xofluza granule u vrećici sadrže 23,6 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli). To odgovara 1,2 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija.

## **Xofluza sadrži maltitol**

Ovaj lijek sadrži maltitol:

- 10 mg Xofluza granule u vrećici sadrže 175 mg maltitola
- 30 mg Xofluza granula u vrećici sadrže 525 mg maltitola
- 40 mg Xofluza granule u vrećici sadrže 700 mg maltitola

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

## **3. Kako uzeti lijek Xofluza**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

**Držite granule (i tekućinu nakon miješanja) dalje od kože.**

## **Kada uzeti lijek Xofluza**

Za liječenje gripe uzmite samo jednu dozu lijeka Xofluza što je prije moguće unutar 48 sati nakon pojave simptoma gripe.

Za sprječavanje gripe uzmite samo jednu dozu lijeka Xofluza što je prije moguće unutar 48 sati nakon kontakta sa zaraženom osobom.

Upute za uzimanje ovog lijeka potražite u dijelu „Upute za uporabu”.

### Koliko lijeka Xofluza uzeti

Doza lijeka Xofluza ovisi o Vašoj tjelesnoj težini. Vaš liječnik ili ljekarnik reći će Vam koliko lijeka trebate uzeti.

| Tjelesna težina bolesnika  | Doza lijek Xofluza             |
|----------------------------|--------------------------------|
| Manje od 9 kg              | 2 mg/kg <sup>a</sup>           |
| Od 9 kg do manje od 15 kg  | 20 mg (dvije vrećice od 10 mg) |
| Od 15 kg do manje od 20 kg | 30 mg                          |
| Od 20 kg do manje od 80 kg | 40 mg                          |
| Od 80 kg naviše            | 80 mg (dvije vrećice od 40 mg) |

<sup>a</sup> Ovu dozu mora pripremiti i primijeniti zdravstveni radnik.

Xofluza se može uzeti s hranom ili bez nje (tj. na prazan želudac ili nakon jela). Nemojte miješati granule ili granule u vodi s hranom. Bilo kakvo miješanje mimo preporučenoga odgovornost je zdravstvenog radnika ili korisnika.

Xofluza se može primijeniti kroz sondu (cjevčicu) za hranjenje. Za primjenu lijeka Xofluza kroz sondu za hranjenje slijedite upute liječnika i/ili ljekarnika.

### Ako uzmete više lijeka Xofluza nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete više lijeka nego što ste trebali, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet.

### Ako ste zaboravili uzeti lijek Xofluza

Ako zaboravite uzeti dio ili cijelu dozu, uzmite je što je prije moguće.

- Za liječenje gripe – uzmite dozu unutar 48 sati od pojave simptoma gripe.
- Za sprječavanje gripe – uzmite unutar 48 sati od bliskog kontakta s osobom koja bi mogla biti zaražena.

## 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### Nuspojave u odraslih, adolescenata i djece

#### Ozbiljne nuspojave

Odmah potražite liječničku pomoć ako se pojavi bilo koja od sljedećih ozbiljnih nuspojava – može Vam biti potrebno hitno medicinsko liječenje jer to mogu biti znakovi teške alergijske reakcije (anafilaksije):

- oticanje lica ili kože

- osipi koji svrbe
- nizak krvni tlak
- otežano disanje.

Učestalost tih nuspojava ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka.

#### **Druge moguće nuspojave:**

Česte mogu se javiti u do 1 na 10 osoba:

- proljev
- povraćanje

Manje česte mogu se javiti u do 1 na 100 osoba:

- osip koji svrbi

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- ishemijski kolitis (upala debelog crijeva zbog smanjenog protoka krvi)

#### **Nuspojave u djece u dobi od 3 tjedna do manje od 12 godina**

Česte mogu se javiti u do 1 na 10 osoba:

- proljev
- osip
- povraćanje

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

### **5. Kako čuvati lijek Xofluza**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i vrećici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

### **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

#### **Što Xofluza sadrži**

- Djelatna tvar je baloksavirmarboksil.
- Jedna vrećica sadrži 10 mg, 30 mg ili 40 mg baloksavirmarboksila.
- Drugi sastojci su bezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), hipromeloza (E464), maltitol ((E965) (pogledajte dio 2 „Xofluza sadrži maltitol”)), manitol (E421), povidon (K25)

(E1201), natrijev klorid (pogledajte dio 2 „Xofluza sadrži natrij ”), okus jagode (uključujući propilenglikol), sukraloza (E955) i talk (E553b).

### **Kako Xofluza izgleda i sadržaj pakiranja**

- Granule lijeka Xofluza bijele su do svjetložute boje.
- Xofluza 10 mg, 30 mg ili 40 mg granule dostupne su u vrećicama od laminirane folije (polietilentereftalat/aluminij/polietilen).
- Jedna kutija sadrži 1 (30 mg ili 40 mg) vrećicu ili 2 (10 mg) vrećice.

Pojedinosti o pripremi granula za primjenu i uzimanje ili davanje lijeka potražite u dijelu „Upute za uporabu” u nastavku.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien,  
Luxembourg/Luxemburg**  
N.V. Roche S.A.  
België/Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Latvija**  
Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**България**  
Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 474 54 44

**Lietuva**  
UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

**Česká republika**  
Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Magyarország**  
Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

**Danmark**  
Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Nederland**  
Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Deutschland**  
Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Norge**  
Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Eesti**  
Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Österreich**  
Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Ελλάδα, Κύπρος**  
Roche (Hellas) A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**  
Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**  
Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

**Hrvatska**  
Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland, Malta**  
Roche Products (Ireland) Ltd.  
Ireland/L-Irlanda  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**  
Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**  
Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Polska**  
Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**  
Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**  
Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**  
Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**  
Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**  
Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**  
Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

## Upute za uporabu

**Xofluza 10 mg granule u vrećici**

**Xofluza 30 mg granule u vrećici**

**Xofluza 40 mg granule u vrećici**

baloksavirmarboksil



**Pročitajte ove Upute za uporabu i informacije u uputi o lijeku u cijelosti prije pripreme i uzimanja ili davanja lijeka Xofluza**

- Zamolite liječnika i/ili ljekarnika da Vam pokažu kako upotrijebiti lijek Xofluza.
- Informacije u ovim Uputama za uporabu namijenjene su Vama ili osobi koju njegujete, no u uputama se navodi samo „Vi”.

## Čuvanje

- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Uvijek čuvajte lijek Xofluza izvan pogleda i dohvata djece.

## Važne informacije koje morate znati prije pripreme i uzimanja/davanja lijeka Xofluza

- **Držite granule (i tekućinu nakon miješanja) dalje od kože.**
- Operite ruke prije i nakon uporabe lijeka Xofluza.
- Prije uporabe provjerite rok valjanosti i provjerite da lijek nije oštećen. Nemojte upotrijebiti lijek ako mu je istekao rok valjanosti ili ako je oštećen.

## Uzimanje ili davanje lijeka Xofluza

- Doza lijeka Xofluza varira ovisno o tjelesnoj težini bolesnika. Pogledajte tablicu u nastavku. Ako i dalje niste sigurni, pitajte liječnika ili ljekarnika.

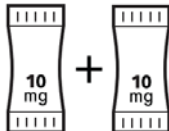
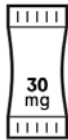
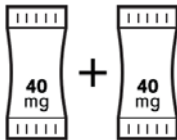
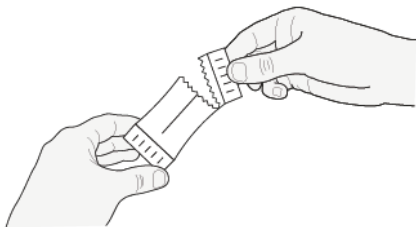
| Tjelesna težina bolesnika  | Doza lijeka Xofluza            |
|----------------------------|--------------------------------|
| Manje od 9 kg              | 2 mg/kg <sup>a</sup>           |
| Od 9 kg do manje od 15 kg  | 20 mg (dvije vrećice od 10 mg) |
| Od 15 kg do manje od 20 kg | 30 mg                          |
| Od 20 kg do manje od 80 kg | 40 mg                          |
| Od 80 kg naviše            | 80 mg (dvije vrećice od 40 mg) |

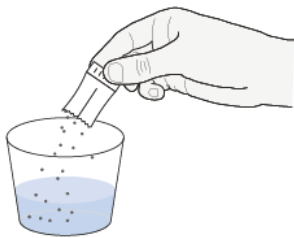
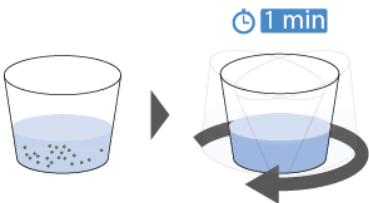
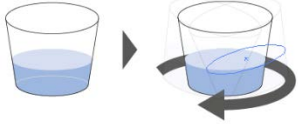
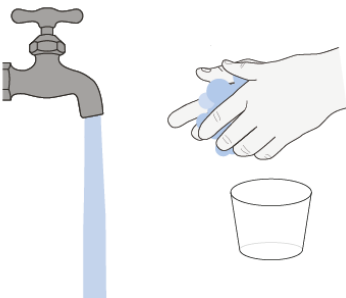
<sup>a</sup> Ovu dozu mora pripremiti i primijeniti zdravstveni radnik.

- Xofluza se uzima kao jednokratna doza.
- Morate pomiješati lijek Xofluza s otprilike 1 jušnom žlicom (približno 15 do 20 ml) vode za piće.
- Uzmite lijek Xofluza odmah nakon miješanja.
- Xofluza se može primijeniti kroz sondu (cjevčicu) za hranjenje. Za primjenu lijeka Xofluza kroz sondu za hranjenje slijedite upute liječnika i/ili ljekarnika.

## Priprema za primjenu lijeka Xofluza

Dozu za bolesnike tjelesne težine < 9 kg mora pripremiti i primijeniti zdravstveni radnik.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>1. korak:</b> Operite ruke.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p><b>2. korak:</b> Provjerite dozu (pogledajte gornju tablicu).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Izbrojite vrećice koje su Vam potrebne za dozu.</li> <li>Za dozu od 20 mg upotrijebite 2 vrećice od 10 mg. Obje vrećice uzmite zajedno prema uputama u nastavku.</li> <li>Za dozu od 80 mg upotrijebite 2 vrećice od 40 mg. Vrećice uzmite <b>odvojeno</b>. Slijedite korake od 3 do 9 za uzimanje prve vrećice, a zatim ponovite korake od 3 do 9 za uzimanje druge vrećice.</li> </ul> | <div style="text-align: center;"> <p>Doza od 20 mg</p>  <p>Doza od 30 mg</p>  <p>Doza od 40 mg</p>  <p>Doza od 80 mg</p>  </div> |
| <p><b>3. korak:</b> Prikupite potrebne predmete.<br/>Trebat će Vam:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>broj vrećica potreban za Vašu dozu</li> <li>žlica</li> <li>mala čista čaša koja sadrži jednu jušnu žlicu (15 do 20 ml) vode za piće.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p><b>4. korak:</b> Lupnite po vrećici kako bi se granule skupile na jednoj strani vrećice.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vrećicu ili vrećice otvorite rukom ili škarama.</li> <li>Pazite da škarama ne prerežete granule.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>5. korak:</b> Dodajte granule u čašu s oko 15 do 20 ml vode za piće.</p> <p>Lupkanjem po vrećici osigurajte da se istresu sve granule.</p>                                                                      |    |
| <p><b>6. korak:</b> Lagano vrtite čašu 1 minutu ili dok se granule potpuno ne otope.</p>                                                                                                                              |    |
| <p><b>7. korak:</b> Popijte odmah.</p>                                                                                                                                                                                |   |
| <p><b>8. korak:</b> Ponovno napunite čašu s oko 15 do 20 ml vode za piće.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zavrtite čašu kako biste prikupili sve preostale granule.</li> <li>• Popijte odmah.</li> </ul> |  |
| <p><b>9. korak:</b> Ako u čaši još uvijek ima granula, ponovite 8. korak još jednom.</p>                                                                                                                              |                                                                                      |
| <p><b>10. korak:</b> Operite ruke i sve predmete koje ste upotrijebili za primjenu lijeka Xofluza.</p>                                                                                                                |  |
| <p><b>11. korak:</b> Praznu vrećicu (ili vrećice) bacite sukladno nacionalnim propisima.</p>                                                                                                                          |                                                                                      |