

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xofluza 20 mg filmom obalené tablety
Xofluza 40 mg filmom obalené tablety
Xofluza 80 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Xofluza 20 mg

Každá tableta obsahuje 20 mg baloxavir-marboxilu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 77,9 mg monohydrátu laktózy.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

Xofluza 40 mg

Každá tableta obsahuje 40 mg baloxavir-marboxilu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 155,8 mg monohydrátu laktózy.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

Xofluza 80 mg

Každá tableta obsahuje 80 mg baloxavir-marboxilu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 311,6 mg monohydrátu laktózy.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Xofluza 20 mg

Tableta

Biele až svetložlté, podlhovasté, filmom obalené tablety s dĺžkou približne 8,6 mm, ktoré majú vyrazené „772“ na jednej strane a „20“ na druhej strane.

Xofluza 40 mg

Tableta

Biele až svetložlté, podlhovasté, filmom obalené tablety s dĺžkou približne 11,1 mm, ktoré majú na jednej strane vyrazené „BXM40“.

Xofluza 80 mg

Tableta

Biele až svetložlté, podlhovasté, filmom obalené tablety s dĺžkou približne 16,1 mm, ktoré majú na jednej strane vyrazené „BXM80“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba chrípky

Xofluza je indikovaná na liečbu nekomplikovanej chrípky u pacientov vo veku 3 týždne a starších.

Postexpozičná profylaxia chrípky

Xofluza je indikovaná na postexpozičnú profylaxiu chrípky u osôb vo veku 3 týždne a starších.

Xofluza sa má používať v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba chrípky

Jednorazová dávka baloxavir-marboxilu sa má užiť čo najskôr, a to do 48 hodín od nástupu príznaku (príznakov).

Postexpozičná profylaxia chrípky

Jednorazová dávka baloxavir-marboxilu sa má užiť čo najskôr, a to do 48 hodín po blízkom kontakte s osobou, o ktorej je známe, alebo u ktorej je podozrenie, že má chrípku (pozri časť 5.1).

Dospelí, dospelievajúci, deti a dojčatá (vo veku ≥ 3 týždne)

Odporúčaná jednorazová perorálna dávka baloxavir-marboxilu je stanovená podľa telesnej hmotnosti (pozri tabuľku 1).

Dospelí, dospelievajúci a deti, ktorí nedokážu prehltnúť tablety alebo u ktorých sa vyskytnú ťažkosti s prehltnutím tabliet alebo u ktorých je potrebné enterálne podávanie, môžu namiesto tabliet dostať liečbu Xofluzou vo forme granulátu na perorálnu suspenziu. Oboznámte sa s preskripčnými informáciami pre Xofluzu granulát na perorálnu suspenziu.

Tabuľka 1. Dávkovanie baloxavir-marboxilu podľa telesnej hmotnosti pacienta (vo veku ≥ 3 týždne)

Telesná hmotnosť pacienta	Odporúčaná perorálna dávka
< 20 kg	Pozrite si informácie o predpisovaní lieku Xofluza granulát na perorálnu suspenziu
≥ 20 kg až < 80 kg	Jednorazová 40 mg dávka užitá ako 1 x 40 mg tableta ALEBO 2 x 20 mg tablety
≥ 80 kg	Jednorazová 80 mg dávka užitá ako 1 x 80 mg tableta ALEBO 2 x 40 mg tablety

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje týkajúce sa použitia opakovanej dávky baloxavir-marboxilu na liečbu nekomplikovanej chrípky alebo na postexpozičnú profylaxiu počas ktorejkoľvek chrípkovej sezóny.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A alebo B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nie je potrebná žiadna úprava dávky. Bezpečnosť a účinnosť baloxavir-marboxilu neboli stanovené u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť baloxavir-marboxilu u predčasne narodených novorodencov a detí vo veku < 3 týždne neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie. Tablety sa majú užiť a zapiť vodou.

Xofluza sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Xofluza sa nemá užívať s liekmi, ktoré obsahujú polyvalentné kationy, napríklad s laxatívami, antacidami, ani s perorálnymi výživovými doplnkami obsahujúcimi železo, zinok, selén, vápnik alebo horčík (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Intolerancia laktózy

Xofluza obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na baloxavir-marboxil alebo na jeho aktívny metabolit baloxavir

Lieky, ktoré obsahujú polyvalentné katióny, môžu znížiť plazmatickú koncentráciu baloxaviru. Xofluza sa nemá užívať s liekmi, ktoré obsahujú polyvalentné katióny, napríklad s laxatívami, antacidami, ani s perorálnymi výživovými doplnkami obsahujúcimi železo, zinok, selén, vápnik alebo horčík.

Imunitná odpoveď na vírus chrípky

Štúdie skúmajúce interakcie medzi očkovacími látkami proti chrípke a baloxavir-marboxilom sa neuskutočnili. V štúdiách zameraných na prirodzene získanú chrípku liečba Xofluzou nenarušila humorálnu protilátkovú odpoveď na infekciu spôsobenú vírusom chrípky.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne alebo sú obmedzené údaje o použití baloxavir-marboxilu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa použitiu Xofluzy počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa baloxavir-marboxil alebo baloxavir vylučujú do ľudského mlieka. Baloxavir-marboxil a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka laktujúcich potkanov.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo prerušiť liečbu Xofluzou sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách vykonaných s baloxavir-marboxilom sa nepozorovali žiadne účinky na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Xofluza nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Reakcie z precitlivosti boli pozorované v období po uvedení lieku na trh, čo zahŕňa hlásenia anafylaxie/anafylaktických reakcií a menej závažných foriem reakcií z precitlivosti zahŕňajúcich urtikáriu a angioedém. Z týchto nežiaducich reakcií bola v klinických štúdiách pozorovaná iba urtikária s odhadnutou kategóriou frekvencie výskytu „menej časté“.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledovné nežiaduce reakcie na liek boli identifikované na základe skúseností po uvedení baloxavir-marboxilu na trh (tabuľka 2), vychádzajúc zo spontánne hlásených prípadov a z prípadov z programov neintervenčných štúdií. Nežiaduce reakcie na liek sú uvedené podľa tried orgánových systémov MedDRA a odhad zodpovedajúcej kategórie frekvencie výskytu pre každú nežiaducu reakciu na liek je založený na nasledovnej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie na liek z obdobia po uvedení lieku na trh u dospelých, dospievajúcich a pediatrických pacientov

Trieda orgánových systémov (System Organ Class, SOC)	Nežiaduca reakcia (uprednostňovaný výraz (UV), MedDRA)	Frekvencia
Poruchy imunitného systému	Anafylaxia ^a	Neznáme
	Anafylaktická reakcia ^a	Neznáme
	Precitlivenosť ^a	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka ^b	Časté
	Vracanie ^b	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Urtikária ^b	Menej časté
	Angioedém ^a	Neznáme

^aNeboli hlásené v klinických štúdiách.

^bFrekvencia je vypočítaná na základe ukončených klinických štúdií.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil baloxavir-marboxilu u pediatrických pacientov (vo veku 3 týždne < 12 rokov) sa stanovil z údajov získaných zo štúdií zameraných na liečbu a na postexpozičnú profylaxiu a u pacientov vo veku 5 a viac rokov zo štúdie zameranej na prenos chrípky v domácnosti. Tabuľka 3 uvádza nežiaduce reakcie zistené na základe skúseností z klinických skúšaní.

Po uvedení lieku na trh boli u pediatrickej populácie hlásené anafylaktické reakcie, anafylaxia, urtikária a angioedém (opuch tváre, očných viečok a pier) (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 3. Nežiaduce reakcie na liek u detí na základe skúseností z klinických skúšaní

Trieda orgánových systémov (System Organ Class, SOC)	Nežiaduca reakcia (uprednostňovaný výraz (UV), MedDRA)	Frekvencia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Časté
	Vracanie	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka	Časté

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Hlásenia o predávkovaní baloxavir-marboxilom boli prijaté z klinických skúšaní a počas obdobia po uvedení lieku na trh. Vo väčšine prípadov, v ktorých bolo hlásené predávkovanie, neboli hlásené žiadne nežiaduce reakcie. Údaje nie sú dostatočné na to, aby sa stanovilo, aké príznaky možno očakávať v dôsledku predávkovania.

Liečba

Neexistuje žiadne známe špecifické antidotum pre Xofluzu. V prípade predávkovania sa má začať štandardná podporná liečba v závislosti od prejavov a príznakov pacienta.

Nie je pravdepodobné, že baloxavir sa vo významnej miere odstraňuje dialýzou vzhľadom na jeho vysokú väzbu na bielkoviny v sére.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, iné antivirotiká.
ATC kód: J05AX25.

Mechanizmus účinku

Baloxavir-marboxil je prekursor liečiva („prodrug“), ktorý sa hydrolýzou konvertuje na baloxavir, aktívnu formu, ktorá vykazuje protichrípkovú aktivitu. Baloxavir pôsobí na cap-dependentnú endonukleázu (CEN), čo je enzým špecifický pre vírusy chrípky nachádzajúci sa v PA (polymerázový acidický proteín) podjednotke polymerázového komplexu vírusovej RNA, a tým inhibuje transkripciu genómov vírusov chrípky, čo má za následok inhibíciu replikácie vírusov chrípky.

Aktivita v podmienkach in vitro

V teste inhibície enzýmovej aktivity bola hodnota 50 % inhibičnej koncentrácie (IC₅₀) baloxaviru 1,4 až 3,1 nmol/l pre vírus chrípky typu A a 4,5 až 8,9 nmol/l pre vírus chrípky typu B.

V teste na bunkovej kultúre MDCK (*Madin-Darby Canine Kidney*; psie obličkové bunky Madin-Darby) bol medián hodnôt 50 % efektívnej koncentrácie (EC₅₀) baloxaviru 0,73 nmol/l (n = 31; rozmedzie: 0,20 - 1,85 nmol/l) pre kmene podtypu A/H1N1, 0,83 nmol/l (n = 33; rozmedzie: 0,35 - 2,63 nmol/l) pre kmene podtypu A/H3N2 a 5,97 nmol/l (n = 30; rozmedzie: 2,67 - 14,23 nmol/l) pre kmene vírusu typu B.

V teste skúmajúcom zníženie titrov vírusov založenom na MDCK bunkách boli hodnoty 90 % efektívnej koncentrácie (EC₉₀) baloxaviru v rozmedzí 0,46 až 0,98 nmol/l pre podtypy vírusu A/H1N1 a A/H3N2, 0,80 až 3,16 nmol/l pre podtypy vírusu vtáčej chrípky A/H5N1 a A/H7N9 a 2,21 až 6,48 nmol/l pre vírus typu B.

Rezistencia

Vírusy, ktoré prechovávajú mutáciu PA/I38T/F/M/N/S alebo PA/T20K vyselektovanú *in vitro* alebo v klinických štúdiách, vykazujú zníženú citlivosť na baloxavir. Mutácie PA/I38T/F/M/N/S viedli k zvýšeniu hodnôt EC₅₀ pohybujúcimi sa v rozmedzí od 11- do 57-násobku pre vírusy chrípky typu A a od 2- do 8-násobku pre vírusy chrípky typu B. Mutácie PA/T20K viedli k 7-násobnému zvýšeniu hodnoty EC₅₀ vírusu chrípky B.

V štyroch štúdiách fázy 3 zameraných na liečbu nekomplikovanej chrípky a v štúdiu fázy 3b zameranej na prenos chrípky v domácnosti, nebola zistená žiadna rezistencia na baloxavir pri izolátoch získaných pred začiatkom liečby („baseline“). V dvoch štúdiách u dospelých a dospievajúcich liečených baloxavir-marboxilom, boli mutácie PA/I38T/F/M/N objavujúce sa počas liečby zistené u 36/370 (9,7 %) a u 15/290 (5,2 %) pacientov liečených baloxavir-marboxilom, ale neboli zistené u žiadneho pacienta liečeného placebom.

V štúdiu fázy 3 u pediatrických pacientov vo veku 1 až < 12 rokov (Ministone-2 (CP40563)) boli mutácie PA/I38T/M/S zistené u 11 z 57 (19,3 %) osôb infikovaných vírusom chrípky v liečebnej skupine s baloxavir-marboxilom.

V štúdiu fázy 3 u pediatrických pacientov vo veku < 1 rok (Ministone-1 (CP40559)) boli PA/I38T a PA/T20K zistené u 2 z 13 (15,4 %) osôb infikovaných vírusom chrípky liečených baloxavir-marboxilom.

V štúdiu fázy 3 zameranej na postexpozičnú profylaxiu (Blockstone (1719T0834)) boli mutácie PA/I38T/M zistené u 10 z 374 (2,7 %) osôb liečených baloxavir-marboxilom. Substitúcie PA/I38 sa u osôb liečených placebom nezistili, s výnimkou 2 osôb, ktorým bol baloxavir-marboxil podaný ako záchranný liek.

V štúdiu fázy 3b zameranej na prenos chrípky v domácnosti sa zistili mutácie PA/I38M/N/T objavujúce sa počas liečby u 15 z 208 „indexových“ pacientov infikovaných vírusom chrípky (7,2 %) v skupine s baloxavir-marboxilom.

Baloxavir je v podmienkach *in vitro* účinný proti vírusom chrípky, ktoré sa považujú za rezistentné na inhibítory neuraminidázy, vrátane kmeňov s nasledovnými mutáciami: H274Y pri A/H1N1, E119V a R292K pri A/H3N2, R152K a D198E pri víruse typu B, H274Y pri A/H5N1 a R292K pri A/H7N9.

Klinické skúšania

Liečba nekomplikovanej chrípky

Dospelí a dospievajúci pacienti

Capstone 1 (1601T0831) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy 3 uskutočnená v Japonsku a v USA s cieľom vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť jednorazovej perorálnej dávky tablety baloxavir-marboxilu v porovnaní s placebom a s oseltamivírom u zdravých dospelých a dospievajúcich pacientov (vo veku ≥ 12 rokov až ≤ 64 rokov) s nekomplikovanou chrípkou. Pacienti boli randomizovaní na podanie baloxavir-marboxilu (pacienti s telesnou hmotnosťou 40 až < 80 kg dostali 40 mg a pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 80 kg dostali 80 mg), oseltamivíru v dávke 75 mg dvakrát denne počas 5 dní (iba ak mali vek ≥ 20 rokov), alebo placeba. Dávka bola podaná do 48 hodín od nástupu prvých príznakov.

Celkovo 1 436 pacientov (118 z nich bolo vo veku ≥ 12 rokov až ≤ 17 rokov) bolo zaradených do štúdie počas chrípkovej sezóny na severnej pologuli v rokoch 2016 - 2017. Prevládajúcim kmeňom

vírusu chrípky v tejto štúdií bol podtyp A/H3 (84,8 % až 88,1%), po ktorom nasledoval typ B (8,3 % až 9,0 %) a podtyp A/H1N1pdm (0,5 % až 3,0 %). Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti bol čas do zmiernenia príznakov (kašeľ, bolesť hrdla, bolesť hlavy, kongescia nosovej sliznice, horúčka alebo triaška, bolesť svalov alebo kĺbov a únava) (*time to alleviation of symptoms*, TTAS). Baloxavir-marboxil v porovnaní s placebom spôsobil štatisticky významné skrátenie TTAS (tabuľka 4).

Tabuľka 4. Capstone 1: Čas do zmiernenia príznakov (baloxavir-marboxil vs placebo), ITTI populácia*

Čas do zmiernenia príznakov (medián [hodiny])			
Baloxavir-marboxil 40/80 mg (95 % IS) N = 455	Placebo (95 % IS) N = 230	Rozdiel medzi baloxavir-marboxilom a placebom (95 % IS pre rozdiel)	P-hodnota
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

IS: interval spoľahlivosti

*ITTI: infikovaná populácia všetkých randomizovaných pacientov pozostávala z pacientov, ktorí dostávali skúšaný liek s potvrdenou diagnózou chrípky.

Potvrdenie chrípky bolo založené na výsledkoch RT-PCR v deň 1.

Keď bola skupina s baloxavir-marboxilom porovnaná so skupinou s oseltamivirom, nezistil sa žiadny štatisticky významný rozdiel v TTAS (53,5 hod. vs 53,8 hod. v uvedenom poradí).

Medián (95 % IS) TTAS u pacientov, ktorí boli symptomatickí počas > 0 až ≤ 24 hodín, bol 49,3 (44,0; 53,1) hodiny v skupine s baloxavir-marboxilom a 82,1 (69,5; 92,9) hodiny v skupine s placebom, a u pacientov, ktorí boli symptomatickí počas > 24 až ≤ 48 hodín, bol 66,2 (54,4; 74,7) hodiny v skupine s baloxavir-marboxilom a 79,4 (69,0; 91,1) hodiny v skupine s placebom.

Medián času do odznenia horúčky u pacientov liečených baloxavir-marboxilom bol 24,5 hodiny (95 % IS: 22,6; 26,6) v porovnaní so 42,0 hodinami (95 % IS: 37,4; 44,6) u pacientov, ktorí dostali placebo. Nezistil sa žiadny rozdiel v dĺžke trvania horúčky v skupine s baloxavir-marboxilom v porovnaní so skupinou s oseltamivirom.

Capstone 2 (1602T0832) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy 3 hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť jednorazovej perorálnej dávky tablety baloxavir-marboxilu v porovnaní s placebom a s oseltamivirom u dospelých a dospelievajúcich pacientov (vo veku ≥ 12 rokov) s nekomplikovanou chrípkou, ktorí mali aspoň jeden hostiteľský faktor predisponujúci na vznik komplikácií. Pacienti boli randomizovaní na podanie jednorazovej perorálnej dávky baloxavir-marboxilu (podľa telesnej hmotnosti tak, ako v Capstone 1), oseltamiviru v dávke 75 mg dvakrát denne počas 5 dní, alebo placeba. Dávka bola podaná do 48 hodín od nástupu prvých príznakov.

Z celkovo 2 184 pacientov bolo 59 vo veku ≥ 12 rokov až ≤ 17 rokov, 446 bolo vo veku ≥ 65 rokov až ≤ 74 rokov, 142 bolo vo veku ≥ 75 rokov až ≤ 84 rokov a 14 bolo vo veku ≥ 85 rokov. Prevládajúce vírusy chrípky v tejto štúdií boli podtyp A/H3 (46,9 % až 48,8 %) a vírus chrípky typu B (38,3 % až 43,5 %). Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti bol čas do zlepšenia príznakov chrípky (kašeľ, bolesť hrdla, bolesť hlavy, kongescia nosovej sliznice, horúčka alebo triaška, bolesť svalov alebo kĺbov a únava) (*time to improvement of influenza symptoms*, TTIS). Baloxavir-marboxil v porovnaní s placebom spôsobil štatisticky významné skrátenie TTIS (tabuľka 5).

Tabuľka 5. Capstone 2: Čas do zlepšenia príznakov chrípky (baloxavir-marboxil vs placebo), ITTI populácia

Čas do zlepšenia príznakov chrípky (medián [hodiny])			
Baloxavir-marboxil 40/80 mg (95 % IS) N = 385	Placebo (95 % IS) N = 385	Rozdiel medzi baloxavir-marboxilom a placebom (95 % IS pre rozdiel)	P-hodnota
73,2 (67,2; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Keď bola skupina s baloxavir-marboxilom porovnaná so skupinou s oseltamivirom, nezistil sa žiadny štatisticky významný rozdiel v TTIS (73,2 hod. vs 81,0 hod. v uvedenom poradí).

Medián (95 % IS) TTIS u pacientov, ktorí boli symptomatickí počas > 0 až ≤ 24 hodín, bol 68,6 (62,4; 78,8) hodiny v skupine s baloxavir-marboxilom a 99,1 (79,1; 112,6) hodiny v skupine s placebom, a u pacientov, ktorí boli symptomatickí počas > 24 až ≤ 48 hodín, bol 79,4 (67,9; 96,3) hodiny v skupine s baloxavir-marboxilom a 106,7 (92,7; 125,4) hodiny v skupine s placebom.

U pacientov infikovaných vírusom typu A/H3 bol medián TTIS kratší v skupine s baloxavir-marboxilom v porovnaní so skupinou s placebom, ale nie v porovnaní so skupinou s oseltamivirom (pozri tabuľku 6). V podskupine pacientov infikovaných vírusom typu B bol medián TTIS kratší v skupine s baloxavir-marboxilom v porovnaní so skupinou s placebom, aj so skupinou s oseltamivirom (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6. Čas do zlepšenia príznakov podľa podtypu vírusu chrípky, ITTI populácia

Čas do zlepšenia príznakov (hodiny) Medián [95 % IS]			
Vírus	Baloxavir-marboxil	Placebo	Oseltamivir
A/H3	75,4 [62,4; 91,6] N = 180	100,4 [88,4; 113,4] N = 185	68,2 [53,9; 81,0] N = 190
B	74,6 [67,4; 90,2] N = 166	100,6 [82,8; 115,8] N = 167	101,6 [90,5; 114,9] N = 148

Medián času do odznenia horúčky bol 30,8 hodiny (95 % IS: 28,2; 35,4) v skupine s baloxavir-marboxilom v porovnaní s 50,7 hodiny (95 % IS: 44,6; 58,8) v skupine s placebom. Nepozorovali sa zreteľné rozdiely medzi skupinou s baloxavir-marboxilom a skupinou s oseltamivirom.

Celkový výskyt komplikácií súvisiacich s chrípkou (úmrtie, hospitalizácia, sinusitída, otitis media, bronchitída a/alebo pneumónia) bol 2,8 % (11/388 pacientov) v skupine s baloxavir-marboxilom v porovnaní s 10,4 % (40/386 pacientov) v skupine s placebom. Nižší celkový výskyt komplikácií súvisiacich s chrípkou v skupine s baloxavir-marboxilom v porovnaní so skupinou s placebom bol podmienený hlavne nižším výskytom bronchitídy (1,8 % vs 6,0 % v uvedenom poradí) a sinusitídy (0,3 % vs 2,1 % v uvedenom poradí).

Pediatrickí pacienti (vo veku 1 až < 12 rokov)

Ministone-2 (CP40563) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická, aktívnou látkou kontrolovaná štúdia usporiadaná tak, aby vyhodnotila bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetiku jednorazovej perorálnej dávky granulátu na perorálnu suspenziu baloxavir-marboxilu v porovnaní s oseltamivirom u inak zdravých pediatrických pacientov (vo veku 1 až < 12 rokov) s príznakmi podobnými chrípke.

Celkovo 173 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1 na podanie jednorazovej perorálnej dávky baloxavir-marboxilu stanovenej podľa telesnej hmotnosti (2 mg/kg pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 20 kg alebo 40 mg pre pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 20 kg), alebo na podávanie oseltamiviru (dávka stanovenej podľa telesnej hmotnosti) počas 5 dní. Pacienti mohli dostávať paracetamol podľa potreby. Do štúdie boli zahrnutí pacienti s hostiteľskými faktormi predisponujúcimi na vznik komplikácií (14 % (25/173)). Prevládajúcim kmeňom vírusu chrípky v tejto štúdií bol podtyp A/H3. Primárnym cieľom bolo porovnať bezpečnosť jednorazovej dávky baloxavir-marboxilu s oseltamivirom podávaným dvakrát denne počas 5 dní. Sekundárnym cieľom bolo porovnať účinnosť baloxavir-marboxilu s oseltamivirom na základe cieľových ukazovateľov účinnosti zahŕňajúcich čas do zmiernenia prejavov a príznakov chrípky (kašeľ a nosové príznaky, čas do návratu k normálnemu zdraviu a aktivite a dĺžka trvania horúčky).

Čas do zmiernenia prejavov a príznakov chrípky bol porovnateľný medzi skupinou s baloxavir-marboxilom (medián 138,1 hodiny [95 % IS: 116,6; 163,2]) a skupinou s oseltamivirom (medián 150 hodín [95 % IS: 115,0; 165,7]) (pozri tabuľku 7).

Tabuľka 7. Čas do zmiernenia prejavov a príznakov chrípky, ITTI populácia

Čas do zmiernenia príznakov (medián [hodiny])	
Baloxavir-marboxil (95 % IS) N = 80	Oseltamivir (95 % IS) N = 43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Medián dĺžky trvania horúčky bol porovnateľný medzi skupinou s baloxavir-marboxilom (41,2 hodiny [95 % IS: 24,5; 45,7]) a skupinou s oseltamivirom (46,8 hodiny [95 % IS: 30,0; 53,5]).

Celkový výskyt komplikácií súvisiacich s chrípkou (úmrtie, hospitalizácia, pneumónia, bronchitída, sinusitída, otitis media, encefalitída/encefalopatia, febrilné kŕče, myozitída) bol 7,4 % (6/81 pacientov) v skupine s baloxavir-marboxilom a 7 % (3/43 pacientov) v skupine s oseltamivirom. Výskyt otitis media bol 3,7 % (3/81 pacientov) v skupine s baloxavir-marboxilom a 4,7 % (2/43 pacientov) v skupine s oseltamivirom. Sinusitída, pneumónia a bronchitída sa vyskytli u jedného pacienta v skupine s baloxavir-marboxilom a febrilné kŕče sa vyskytli u jedného pacienta v skupine s oseltamivirom.

Pediatrickí pacienti (vo veku < 1 rok)

Ministone-1 (CP40559) bola multicentrická, jednoramenná, otvorená štúdia s cieľom vyhodnotiť bezpečnosť, farmakokinetiku a účinnosť jednorazovej perorálnej dávky baloxavir-marboxilu u pediatrických pacientov (vo veku < 1 rok) s príznakmi podobnými chrípke. Najmladší zaradený pacient mal 3 týždne. Extrapolácia účinnosti pri veku < 1 rok bola založená na porovnávaní expozícií u dospelých a starších detí.

Celkovo 48 pacientov dostalo jednu perorálnu dávku baloxavir-marboxilu na základe telesnej hmotnosti a veku (2 mg/kg pre pacientov ≥ 3 mesiace (N = 39), 1 mg/kg pre pacientov ≥ 4 týždne až < 3 mesiace (N = 8) a 1 mg/kg pre pacientov < 4 týždne (N=1)). Prevládajúcim kmeňom vírusu chrípky v tejto štúdií bol podtyp A/H3. Primárnym cieľom bolo vyhodnotiť bezpečnosť a FK jednorazovej perorálnej dávky baloxavir-marboxilu. Sekundárnym cieľom bolo vyhodnotiť účinnosť

baloxavir-marboxilu na základe cieľových ukazovateľov účinnosti vrátane času do zmiernenia prejavov a príznakov chrípky (kašeľ a nazálne príznaky, čas do normalizácie zdravotného stavu a aktivity a trvanie horúčky). Neboli zistené žiadne nové bezpečnostné riziká.

Postexpozícia profylaxia chrípky

Blockstone (1719T0834) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy 3 uskutočnená u 749 osôb v Japonsku s cieľom vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť jednorazovej perorálnej dávky tablety alebo jednorazovej perorálnej dávky granulátu baloxavir-marboxilu v porovnaní s placebom pri postexpozícinej profylaxii chrípky. Zaradené boli osoby žijúce v spoločnej domácnosti s „indexovými“ pacientmi infikovanými vírusom chrípky („indexový“ pacient = prvý zdokumentovaný prípad chrípky v danej domácnosti).

607 osôb vo veku ≥ 12 rokov a 142 osôb vo veku 1 až < 12 rokov dostalo buď baloxavir-marboxil v dávke podľa telesnej hmotnosti tak, ako v štúdiách zameraných na liečbu chrípky, alebo placebo. Väčšina osôb (73,0 %) bola zaradená do štúdie do 24 hodín od nástupu príznakov v skupine „indexových“ pacientov. Prevládajúcimi kmeňmi vírusov chrípky u „indexových“ pacientov boli podtyp A/H3 (48,6 %) a podtyp A/H1N1pdm (47,5 %), po ktorých nasledoval vírus chrípky typu B (0,7 %).

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti bol percentuálny podiel osôb, ktoré sa v domácnosti infikovali vírusom chrípky a u ktorých sa vyskytla horúčka a aspoň jeden respiračný príznak v období od 1. dňa do 10. dňa.

Zistilo sa štatisticky významné zníženie percentuálneho podielu osôb s laboratórne potvrdenou klinickou chrípkou, a to z 13,6 % v skupine s placebom na 1,9 % v skupine s baloxavir-marboxilom (pozri tabuľku 8).

Tabuľka 8. Percentuálny podiel osôb s vírusom chrípky, horúčkou a aspoň jedným respiračným príznakom (baloxavir vs placebo)

Percentuálny podiel osôb s vírusom chrípky, horúčkou a aspoň jedným respiračným príznakom (%), mITT populácia			
Baloxavir-marboxil (95 % IS)	Placebo (95 % IS)	Upravený pomer rizík (95 % IS pre pomer rizík)	P-hodnota
N = 374 1,9 (0,8; 3,8)	N = 375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Percentuálny podiel osôb vo veku ≥ 12 rokov s vírusom chrípky, horúčkou a aspoň jedným respiračným príznakom (%);			
N = 303 1,3 (0,4; 3,3)	N = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Percentuálny podiel osôb vo veku 1 až < 12 rokov s vírusom chrípky, horúčkou a aspoň jedným respiračným príznakom (%)			
N = 71 4,2 (0,9; 11,9)	N = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

* mITT: modifikovaná populácia všetkých randomizovaných pacientov. mITT populácia zahŕňala všetky randomizované osoby, ktoré dostávali skúšaný liek a u ktorých boli v priebehu štúdie získané údaje týkajúce sa účinnosti medzi členmi domácností indexových pacientov infikovaných chrípkou. Populácia mITT bola analyzovaná ako randomizovaná.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa baloxavir-marboxil v rozsiahlej miere konvertoval na svoj aktívny metabolit baloxavir. Plazmatická koncentrácia baloxavir-marboxilu je veľmi nízka alebo pod hranicou kvantifikácie (< 0,100 ng/ml).

Farmakokinetické (FK) parametre baloxaviru boli charakterizované u zdravých dospelých jedincov a u pacientov s príznakmi podobnými chrípke. FK baloxaviru najlepšie opísal populačný FK model s dvojkompartmentovým dispozičným modelom s procesmi absorpcie a eliminácie prvého poriadku, vrátane sigmoidného modelu E_{max} na kvantifikáciu dozrievania klirensu s vekom u dojčiat. Zistilo sa, že telesná hmotnosť a rasa majú významný vplyv na FK.

U dospelých po jednorazovom podaní baloxavir-marboxilu v terapeutických dávkach bola odhadovaná priemerná hodnota AUC_{0-inf} baloxaviru 9 580 a 4 750 ng.h/ml, a odhadovaná priemerná C_{max} bola 95,2 a 62,4 ng/ml u ázijskej a neázijskej populácii, v uvedenom poradí.

Po jednorazovom perorálnom podaní 80 mg baloxavir-marboxilu nalačno je čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (T_{max}) približne 4 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť baloxaviru po perorálnom podaní baloxavir-marboxilu nebola stanovená.

Vplyv jedla

V štúdií skúmajúcej vplyv jedla po podaní baloxavir-marboxilu v dávke 40 mg zdravým dobrovoľníkom sa maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) a plocha pod krivkou (AUC_{0-inf}) baloxaviru znížili o 48 % (geometrický priemer (CV %) 67,6 (40,0) oproti 130 (24,1) ng/ml) a 36 % (geometrický priemer (SD) 4540 (38,8) oproti 7090 (19,6) ng.h/ml) po podaní s jedlom (približne 400 až 500 kcal vrátane 150 kcal pochádzajúcich z tukov) v pomere k podmienkam nalačno, v uvedenom poradí. T_{max} bol v prítomnosti jedla nezmenený. V klinických štúdiách sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v účinnosti, keď sa baloxavir užil s jedlom verzus s užitím bez jedla.

Distribúcia

V *in vitro* štúdií sa preukázalo, že väzba baloxaviru na bielkoviny v ľudskom sére, hlavne na albumín, je 92,9 % až 93,9 %. Zdanlivý distribučný objem baloxaviru v terminálnej fáze eliminácie (V_z/F) po jednorazovom perorálnom podaní baloxavir-marboxilu je približne 1 180 litrov u osôb beloškého (kaukazského) pôvodu a 647 litrov u osôb japonského pôvodu. Odhady populačných FK parametrov boli 260 l pre zdanlivý periférny distribučný objem (V_p/F) a 489 l a 735 l pre zdanlivý centrálny distribučný objem (V_c/F) v ázijskej a neázijskej populácii, v uvedenom poradí.

Biotransformácia

Baloxavir sa primárne metabolizuje prostredníctvom UGT1A3 za vzniku glukuronidu, s malým príspevom CYP3A4 za vzniku sulfoxidu.

Štúdie liekových interakcií

Na základe štúdií liekových interakcií (*drug-drug interaction*, DDI) v podmienkach *in vitro* a *in vivo* sa nepredpokladá, že baloxavir-marboxil a baloxavir inhibujú izoenzýmy z rodín CYP alebo UGT alebo že spôsobujú významnú indukciu enzýmov CYP.

Na základe *in vitro* štúdií s transportnými proteínmi a *in vivo* DDI štúdií sa neočakáva významná farmakokinetická interakcia medzi baloxavir-marboxilom alebo baloxavirom a liekmi, ktoré sú substrátmi nasledovných transportných proteínov: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 alebo MATE2K.

Vylučovanie

Po jednorazovom perorálnom podaní 40 mg [¹⁴C]-značeného baloxavir-marboxilu zodpovedal podiel celkovej izotopom značenej látky vylúčenjej stolicou 80,1 % podanej dávky, pričom podiel v moči zodpovedal 14,7 % (vo forme baloxaviru sa močom vylúčilo 3,3 % podanej dávky a stolicou 48,7 % podanej dávky).

Eliminácia

Populačné FK analýzy odhadli zdanlivý perorálny klírens (CL/F) na 5,47 l/h a 11,02 l/h pre baloxavir v ázijskej a neázijskej populácii, v uvedenom poradí.

Zdanlivý terminálny polčas eliminácie ($t_{1/2,z}$) baloxaviru po jednorazovom perorálnom podaní baloxavir-marboxilu je 79,1; 50,3 a 29,4 hodiny u dospelých, dospelievajúcich a pediatrických osôb beloškého (kaukazského) pôvodu v uvedenom poradí. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa zdanlivý perorálny klírens (CL/F) baloxaviru a jeho zdanlivý distribučný objem v centrálnom kompartmente (V_c/F) zvýšili s telesnou hmotnosťou s rôznymi exponentami, preto je polčas kratší u pacientov s nižšou telesnou hmotnosťou (t. j. kratší $t_{1/2}$ u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými (pozri tabuľku 9 a podčasť „Rasa“ uvedené nižšie)).

Tabuľka 9. Polčas baloxaviru podľa veku a rasy

	vek < 12 rokov		vek ≥ 12 rokov	
	Neázijski	Ázijski	Neázijski	Ázijski
$t_{1/2}$ (h) Priemer (SD)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

Linearita/nelinearita

Po jednorazovom perorálnom podaní baloxavir-marboxilu vykazuje baloxavir lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí dávky od 6 mg do 80 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Telesná hmotnosť

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy je telesná hmotnosť významným kovariantom pre farmakokinetiku baloxaviru nezávisle od veku. Odporúčania na dávkovanie baloxavir-marboxilu sú založené na telesnej hmotnosti u dospelých aj pediatrických pacientov (pozri časť 4.2).

Pohlavie

V populačnej farmakokinetickej analýze sa nezistil klinicky významný vplyv pohlavia na farmakokinetiku baloxaviru. Nie je potrebná žiadna úprava dávky na základe pohlavia.

Rasa

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa zistilo, že okrem telesnej hmotnosti je aj rasa od veku nezávislým kovariantom ovplyvňujúcim CL/F a V_c/F baloxaviru; nie je však potrebná žiadna úprava dávky baloxavir-marboxilu na základe rasy.

Vek

V populačnej farmakokinetickej analýze, v ktorej boli použité údaje o plazmatických koncentráciách baloxaviru u osôb vo veku 1 až 85 rokov z klinických štúdií, nebol vek identifikovaný ako významný kovariant pre farmakokinetiku baloxaviru. V populačnej farmakokinetickej analýze zahŕňajúcej 57 pediatrických pacientov mladších ako 1 rok vek významne ovplyvnil CL/F baloxaviru; odhadovaný polčas dozrievania 38,3 týždňov. Nie je však potrebná žiadna úprava dávky baloxavir-marboxilu na základe veku.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje o baloxavire boli zozbierané u pacientov vo veku 3 týždne až < 12 rokov. Dávkovacia schéma upravená podľa telesnej hmotnosti (2 mg/kg až do 20 kg a 40 mg pre ≥ 20 kg) zaisťuje podobné expozície terapeutickým dávkam baloxavir-marboxilu u dospelých ako terapeutické dávky baloxavir-marboxilu upravené podľa telesnej hmotnosti dospelých (40 mg pre dospelých pacientov < 80 kg a 80 mg pre dospelých pacientov ≥ 80 kg) v ázijskej a neázijskej populácii (pozri tabuľku 10).

Tabuľka 10. Priemerné (5. – 95. percentil) farmakokinetické parametre baloxaviru u neázijských pacientov vo veku 3 týždne a viac, dostávajúcich jednorazovo perorálne baloxavir-marboxil

Veková skupina	Dávkovaci a schéma*	N	AUC _{0-inf} (ng.hod/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)	t _{max} (hod)	t _{1/2} (hod)
22 - < 28 dní	1 mg/kg**	1	2640 [NA,NA]***	66,9 [NA,NA]	8,71 [NA,NA]	5 [NA,NA]	23,4 [NA,NA]
28 dní - <3 mesiace	1 mg/kg**	8	2580 [864;4880]	57,1 [37,1;80,4]	9,53 [1,3;20,3]	6,5 [2,13]	25,2 [13;32,8]
3 mesiace - < 1 rok	2 mg/kg	37	5670 [1800;11900]	144 [48,8;294]	18,4 [4,43;41,5]	5,09 [2,13]	22,9 [15,5;30,3]
1 - < 2 roky	2 mg/kg	8	3260 [1670;5970]	95,5 [33,1;215]	10,0 [2,02;14,2]	3,56 [1,5;7]	23 [11,6;38,8]
2 - < 12 rokov	2 mg/kg	32	4490 [765;9070]	116 [21,4;272]	15,0 [3,06;32,2]	3,94 [1,5;7,5]	24,2 [17,4;35,3]
	40 mg	64	4650 [1770;9130]	87,1 [31,1;147]	19,1 [7,36;39,2]	5,51 [2,5;10,5]	33,8 [21,7;52,4]
12 - < 18 rokov	40 mg	44	3520 [1230;7470]	52,7 [17,5;94,3]	15,5 [5,76;31,2]	4,32 [1,5;7,5]	42,9 [32;69]
	80 mg	13	6600 [2730;11600]	83,7 [43,9;147]	29,6 [12,1;51,7]	5,19 [1,13]	50,7 [34,2;64,5]
18 rokov a viac	40 mg	310	3470 [1440;6350]	47,4 [20,6;86,2]	15,4 [6,36;27,8]	4,67 [1,5;10]	47,7 [31,2;67,5]
	80 mg	338	5880 [2270;11200]	73,4 [27,5;141]	26,2 [10,7;49,4]	5,19 [2,11]	52,8 [33,6;76,2]

* Dávkovacie skupiny sú založené na telesnej hmotnosti: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg - < 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

** Pre vekové kategórie bez FK pozorovaní pri odporúčanej dávke baloxavir-marboxilu populačné farmakokinetické modelovanie predpovedá, že dávka 2 mg/kg u detí vo veku 22 dní až 3 mesiace vyvolá podobnú expozíciu ako u dospelých a starších detí.

***NA: Nie je k dispozícii

Farmakokinetika baloxaviru u pediatrických pacientov mladších ako 3 týždne nebola stanovená.

Staršie osoby

Farmakokinetické údaje zozbierané u 181 pacientov vo veku ≥ 65 rokov ukazujú, že expozícia baloxaviru v plazme bola podobná ako u pacientov vo veku ≥ 12 až 64 rokov.

Porucha funkcie pečene

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike baloxaviru u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A a B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) v porovnaní so zdravými kontrolnými osobami s normálnou funkciou pečene.

Farmakokinetika u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa nehodnotila (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku baloxavir-marboxilu alebo baloxaviru sa nehodnotil. Nepredpokladá sa, že porucha funkcie obličiek zmení elimináciu baloxavir-marboxilu alebo baloxaviru.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, akútnej toxicity a toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Prdlženie protrombínového času (*prothrombin time*, PT) a aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (*activated partial thromboplastin time*, APTT) sa pozorovalo u potkanov pri expozíciách, ktoré boli prinajmenšom rovné expozícii dosiahnutej u ľudí a stanovenej na základe AUC_{0-24hr} , a to za špecifických experimentálnych podmienok, t. j. keď boli nalačno alebo keď bola potrava buď autoklávovaná, alebo radiačne ošetrovaná, čo malo za následok stavy s obmedzeným príjmom/nedostatkom vitamínu K. Tieto účinky sa nepozorovali v štúdiách na opiciach trvajúcich až 4 týždne pri najvyššej testovanej dávke zodpovedajúcej 8-násobku expozície dosiahnutej u ľudí a stanovenej na základe AUC_{0-24hr} . Usudzuje sa, že tieto účinky majú obmedzený klinický význam.

Neuskutočnili sa štúdie karcinogenity baloxavir-marboxilu.

Prekurzor liečiva („prodrug“) baloxavir-marboxil a jeho aktívna forma baloxavir sa nepovažujú za genotoxické, pretože mali negatívne výsledky v bakteriálnom teste reverzných mutácií, v mikronukleovom teste na kultivovaných cicavčích bunkách a pretože baloxavir-marboxil mal negatívny výsledok v *in vivo* mikronukleovom teste na hlodavcoch.

Baloxavir-marboxil nemal žiadne účinky na fertilitu, keď bol perorálne podávaný potkaním samcom a samicami v dávkach, pri ktorých sa dosiahla expozícia zodpovedajúca 5-násobku expozície dosiahnutej u ľudí a stanovenej na základe AUC_{0-24hr} .

Baloxavir-marboxil nespôsobil malformácie pri potkanoch ani pri králikoch.

V štúdiu embryu-fetálneho vývinu, v ktorej bol baloxavir-marboxil denne perorálne podávaný potkanom od 6. do 17. dňa gestácie, sa nezistili žiadne prejavy toxicity u zvieracích matiek ani u plodov, keď sa podával až do najvyššej testovanej dávky, pri ktorej sa dosiahla expozícia zodpovedajúca 5-násobku expozície dosiahnutej u ľudí a stanovenej na základe AUC_{0-24hr} .

U králikov spôsobila dávka, pri ktorej sa dosiahla expozícia zodpovedajúca 14-násobku expozície dosiahnutej u ľudí po podaní maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí (*maximum human recommended dose*, MHRD) a stanovenej na základe AUC_{0-24hr} , toxicitu u zvieracích matiek, ktorá viedla k potratom a k významnému zvýšeniu výskytu plodov s odchýlkou skeletu (krčné rebro). Odchýlky skeletu sa reabsorbovali počas procesu rastu priľahlého krčného stavca. Dávka, pri ktorej sa dosiahla expozícia zodpovedajúca 6-násobku expozície dosiahnutej u ľudí a stanovenej na základe AUC_{0-24hr} nespôsobila u králikov žiadne nežiaduce účinky.

V štúdiu prenatálneho a postnatálneho vývinu vykonanej na potkanoch sa nepreukázali žiadne nežiaduce nálezy súvisiace s baloxavir-marboxilom u zvieracích matiek a mláďat až do najvyššej testovanej dávky, pri ktorej sa dosiahla expozícia zodpovedajúca 5-násobku expozície dosiahnutej u ľudí a stanovenej na základe AUC_{0-24hr} .

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
povidón (K25) (E1201)
mikrokryštalická celulóza (E460)
stearyl-fumarát sodný

Obal tablety

hypromelóza (E464)
mastenec (E533b)
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Xofluza 20 mg a 40 mg filmom obalené tablety

7 rokov

Xofluza 80 mg filmom obalené tablety

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (OPA/hliníková fólia/PVC, uzatvorené hliníkovou fóliou).

Veľkosti balenia

Xofluza 20 mg filmom obalené tablety

1 blister obsahujúci 2 filmom obalené tablety.

Xofluza 40 mg filmom obalené tablety

1 blister obsahujúci 1 filmom obalenú tabletu.
1 blister obsahujúci 2 filmom obalené tablety.

Xofluza 80 mg filmom obalené tablety

1 blister obsahujúci 1 filmom obalenú tabletu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 7. januára 2021
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. novembra 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Xofluza 2 mg/ml granulát na perorálnu suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 2 mg baloxavir-marboxilu.
Jedna fľaška obsahuje 40 mg baloxavir-marboxilu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každých 20 ml perorálnej suspenzie obsahuje 1,03 mmol (alebo 23,6 mg) sodíka a 700 mg maltitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát na perorálnu suspenziu.
Biely až svetložltý granulát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba chrípky

Xofluza je indikovaná na liečbu nekomplikovanej chrípky u pacientov vo veku 3 týždne a starších.

Postexpozičná profylaxia chrípky

Xofluza je indikovaná na postexpozičnú profylaxiu chrípky u osôb vo veku 3 týždne a starších.

Xofluza sa má používať v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba chrípky

Jednorazová dávka baloxavir-marboxilu sa má užiť čo najskôr, a to do 48 hodín od nástupu príznaku (príznakov).

Postexpozičná profylaxia chrípky

Jednorazová dávka baloxavir-marboxilu sa má užiť čo najskôr, a to do 48 hodín po blízkom kontakte s osobou, o ktorej je známe, alebo u ktorej je podozrenie, že má chrípku (pozri časť 5.1).

Dospelí, dospievajúci, deti a dojčatá (vo veku \geq 3 týždne)

Odporúčaná jednorazová perorálna dávka baloxavir-marboxilu je stanovená podľa telesnej hmotnosti (pozri tabuľku 1).

Dospelí, dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou ≥ 20 kg, ktorí dokážu prehltnúť tablety, môžu namiesto granulátu na perorálnu suspenziu dostať liečbu Xofluzou vo forme tabliet v dávke 40 mg alebo 80 mg v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta. Informácie o dávkovaní nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) pre Xofluzu tablety.

Tabuľka 1. Dávkovanie baloxavir-marboxilu podľa telesnej hmotnosti pacienta (vo veku ≥ 3 týždne)

Telesná hmotnosť pacienta (kg)	Odporúčaná jednorazová dávka perorálnej suspenzie	Objem perorálnej suspenzie *
< 20 kg	2 mg na kg telesnej hmotnosti	1 ml na kg telesnej hmotnosti
≥ 20 kg až < 80 kg	40 mg	20 ml
≥ 80 kg	80 mg	40 ml**

*Objem suspenzie vo fľaši po rekonštitúcii je 22 ml. Presný objem, ktorý sa má podať, sa má odmerať pomocou perorálnych dávkovačov, ktoré sú súčasťou balenia. Napr. 20 ml suspenzie poskytne odporúčanú jednorazovú dávku 40 mg.

**Dávka vyžaduje 2 fľaše Xofluzu granulátu na perorálnu suspenziu.

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje týkajúce sa použitia opakovanej dávky baloxavir-marboxilu na liečbu nekomplikovanej chrípky alebo na postexpozíciu profylaxiu počas ktorejkoľvek chrípkovej sezóny.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A alebo B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nie je potrebná žiadna úprava dávky. Bezpečnosť a účinnosť baloxavir-marboxilu neboli stanovené u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť baloxavir-marboxilu u predčasne narodených novorodencov a detí vo veku < 3 týždne neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne alebo enterálne použitie.

Xofluz sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Granulát na perorálnu suspenziu a finálna perorálna suspenzia sa nemajú miešať s jedlom. Akékoľvek miešanie mimo odporúčaní je zodpovednosťou zdravotníckeho pracovníka alebo používateľa.

Xofluz sa nemá užívať s liekmi, ktoré obsahujú polyvalentné kationy, napríklad s laxatívami, antacidami, ani s perorálnymi výživovými doplnkami obsahujúcimi železo, zinok, selén, vápnik alebo horčík (pozri časť 4.5).

Odporúča sa, aby zdravotnícky pracovník rekonštituoval Xofluzu granulát na perorálnu suspenziu ešte pred výdajom. Ak perorálnu suspenziu rekonštituuje pacient alebo opatrovateľ, musí sa im odporučiť, aby si pred jej prípravou a podaním prečítali návod na použitie.

Pokyny na rekonštitúciu Xofluzy granulátu na perorálnu suspenziu, pozri časť 6.6.

Vzhľad po rekonštitúcii je sivobiela, biela až svetložltá nepriehľadná suspenzia.

Odporúčaná dávka sa môže podať cez enterálnu výživovú sondu. Pred podaním Xofluzy a po jej podaní sa má sonda prepláchnuť vodou. Pri podávaní lieku cez výživovú sondu sa riadte návodom na jej použitie od výrobcu, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sodík

Tento liek obsahuje 23,6 mg sodíka na 20 ml perorálnej suspenzie, čo zodpovedá 1,2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Maltitol

Tento liek obsahuje 700 mg maltitolu na 20 ml perorálnej suspenzie. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na baloxavir-marboxil alebo na jeho aktívny metabolit baloxavir

Lieky, ktoré obsahujú polyvalentné katióny, môžu znížiť plazmatickú koncentráciu baloxaviru. Xofluza sa nemá užívať s liekmi, ktoré obsahujú polyvalentné katióny, napríklad s laxatívami, antacidami, ani s perorálnymi výživovými doplnkami obsahujúcimi železo, zinok, selén, vápnik alebo horčík.

Imunitná odpoveď na vírus chrípky

Štúdie skúmajúce interakcie medzi očkovacími látkami proti chrípke a baloxavir-marboxilom sa neuskutočnili. V štúdiách zameraných na prirodzene získanú chrípku liečba Xofluzou nenarušila humorálnu protilátkovú odpoveď na infekciu spôsobenú vírusom chrípky.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne alebo sú obmedzené údaje o použití baloxavir-marboxilu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa použitiu Xofluzy počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa baloxavir-marboxil alebo baloxavir vylučujú do ľudského mlieka. Baloxavir-marboxil a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka laktujúcich potkanov.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo prerušiť liečbu Xofluzou sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách vykonaných s baloxavir-marboxilom sa nepozorovali žiadne účinky na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Xofluzá nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Reakcie z precitlivosti boli pozorované v období po uvedení lieku na trh, čo zahŕňa hlásenia anafylaxie/anafylaktických reakcií a menej závažných foriem reakcií z precitlivosti zahŕňajúcich urtikáriu a angioedém. Z týchto nežiaducich reakcií bola v klinických štúdiách pozorovaná iba urtikária s odhadnutou kategóriou frekvencie výskytu „menej časté“.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledovné nežiaduce reakcie na liek boli identifikované na základe skúseností po uvedení baloxavir-marboxilu na trh (tabuľka 2), vychádzajúc zo spontánne hlásených prípadov a z prípadov z programov neintervenčných štúdií. Nežiaduce reakcie na liek sú uvedené podľa tried orgánových systémov MedDRA a odhad zodpovedajúcej kategórie frekvencie výskytu pre každú nežiaducu reakciu na liek je založený na nasledovnej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie na liek z obdobia po uvedení lieku na trh u dospelých, dospievajúcich a pediatrických pacientov

Trieda orgánových systémov (System Organ Class, SOC)	Nežiaduca reakcia (uprednostňovaný výraz (UV), MedDRA)	Frekvencia
Poruchy imunitného systému	Anafylaxia ^a	Neznáme
	Anafylaktická reakcia ^a	Neznáme
	Precitlivenosť ^a	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka ^b	Časté
	Vracanie ^b	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Urtikária ^b	Menej časté
	Angioedém ^a	Neznáme

^aNeboli hlásené v klinických štúdiách.

^bFrekvencia je vypočítaná na základe ukončených klinických štúdií.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil baloxavir-marboxilu u pediatrických pacientov (vo veku 3 týždne až < 12 rokov) sa stanovil z údajov získaných zo štúdií zameraných na liečbu a na postexpozičnú profylaxiu. a u pacientov vo veku 5 a viac rokov zo štúdie zameranej na prenos chrípky v domácnosti Tabuľka 3 uvádza nežiaduce reakcie zistené na základe skúseností z klinických skúšaní.

Po uvedení lieku na trh boli u pediatrickej populácie hlásené anafylaktické reakcie, anafylaxia, urtikária a angioedém (opuch tváre, očných viečok a pier) (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 3. Nežiaduce reakcie na liek u detí na základe skúseností z klinických skúšaní

Triada orgánových systémov (System Organ Class, SOC)	Nežiaduca reakcia (uprednostňovaný výraz (UV), MedDRA)	Frekvencia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Časté
	Vracanie	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka	Časté

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Hlásenia o predávkovaní baloxavir-marboxilom boli prijaté z klinických skúšaní a počas obdobia po uvedení lieku na trh. Vo väčšine prípadov, v ktorých bolo hlásené predávkovanie, neboli hlásené žiadne nežiaduce reakcie. Údaje nie sú dostatočné na to, aby sa stanovilo, aké príznaky možno očakávať v dôsledku predávkovania.

Liečba

Neexistuje žiadne známe špecifické antidotum pre Xofluzu. V prípade predávkovania sa má začať štandardná podporná liečba v závislosti od prejavov a príznakov pacienta.

Nie je pravdepodobné, že baloxavir sa vo významnej miere odstraňuje dialýzou vzhľadom na jeho vysokú väzbu na bielkoviny v sére.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, iné antivirotiká.
ATC kód: J05AX25.

Mechanizmus účinku

Baloxavir-marboxil je prekurzor liečiva („prodrug“), ktorý sa hydrolyzou konvertuje na baloxavir, aktívnu formu, ktorá vykazuje protichrípkovú aktivitu. Baloxavir pôsobí na cap-dependentnú endonukleázu (CEN), čo je enzým špecifický pre vírusy chrípky nachádzajúci sa v PA (polymerázový acidický proteín) podjednotke polymerázového komplexu vírusovej RNA, a tým inhibuje transkripciu genómov vírusov chrípky, čo má za následok inhibíciu replikácie vírusov chrípky.

Aktivita v podmienkach in vitro

V teste inhibície enzýmovej aktivity bola hodnota 50 % inhibičnej koncentrácie (IC₅₀) baloxaviru 1,4 až 3,1 nmol/l pre vírus chrípky typu A a 4,5 až 8,9 nmol/l pre vírus chrípky typu B.

V teste na bunkovej kultúre MDCK (*Madin-Darby Canine Kidney*; psie obličkové bunky Madin-Darby) bol medián hodnôt 50 % efektívnej koncentrácie (EC₅₀) baloxaviru 0,73 nmol/l (n = 31; rozmedzie: 0,20 - 1,85 nmol/l) pre kmene podtypu A/H1N1, 0,83 nmol/l (n = 33; rozmedzie: 0,35 - 2,63 nmol/l) pre kmene podtypu A/H3N2 a 5,97 nmol/l (n = 30; rozmedzie: 2,67 - 14,23 nmol/l) pre kmene vírusu typu B.

V teste skúmajúcom zníženie titrov vírusov založenom na MDCK bunkách boli hodnoty 90 % efektívnej koncentrácie (EC₉₀) baloxaviru v rozmedzí 0,46 až 0,98 nmol/l pre podtypy vírusu A/H1N1 a A/H3N2, 0,80 až 3,16 nmol/l pre podtypy vírusu vtáčej chrípky A/H5N1 a A/H7N9 a 2,21 až 6,48 nmol/l pre vírus typu B.

Rezistencia

Vírusy, ktoré prechovávajú mutáciu PA/I38T/F/M/N/S alebo PA/T20K vyselektovanú *in vitro* alebo v klinických štúdiách, vykazujú zníženú citlivosť na baloxavir. Mutácie PA/I38T/F/M/N/S viedli k zvýšeniu hodnôt EC₅₀ pohybujúcimi sa v rozmedzí od 11- do 57-násobku pre vírusy chrípky typu A a od 2- do 8-násobku pre vírusy chrípky typu B. Mutácie PA/T20K viedli k 7-násobnému zvýšeniu hodnoty EC₅₀ vírusu chrípky B.

V štyroch štúdiách fázy 3 zameraných na liečbu nekomplikovanej chrípky a v štúdiu fázy 3b zameranej na prenos chrípky v domácnosti, nebola zistená žiadna rezistencia na baloxavir pri izolátoch získaných pred začiatkom liečby („baseline“). V dvoch štúdiách u dospelých a dospievajúcich liečených baloxavir-marboxilom, boli mutácie PA/I38T/F/M/N objavujúce sa počas liečby zistené u 36/370 (9,7 %) a u 15/290 (5,2 %) pacientov liečených baloxavir-marboxilom, ale nebola zistená u žiadneho pacienta liečeného placebom.

V štúdiu fázy 3 u pediatrických pacientov vo veku 1 až < 12 rokov (Ministone-2 (CP40563)) boli mutácie PA/I38T/M/S objavujúce sa počas liečby zistené u 11 z 57 (19,3 %) osôb infikovaných vírusom chrípky v liečebnej skupine s baloxavir-marboxilom.

V štúdiu fázy 3 u pediatrických pacientov vo veku < 1 rok (Ministone-1 (CP40559)) boli PA/I38T a PA/T20K zistené u 2 z 13 (15,4 %) osôb infikovaných vírusom chrípky liečených baloxavir-marboxilom.

V štúdiu fázy 3 zameranej na postexpozičnú profylaxiu (Blockstone (1719T0834)) boli mutácie PA/I38T/M zistené u 10 z 374 (2,7 %) osôb liečených baloxavir-marboxilom. Substitúcie PA/I38 sa u osôb liečených placebom nezistili, s výnimkou 2 osôb, ktorým bol baloxavir-marboxil podaný ako záchranný liek.

V štúdiu fázy 3b zameranej na prenos chrípky v domácnosti sa zistili mutácie PA/I38M/N/T objavujúce sa počas liečby u 15 z 208 „indexových“ pacientov infikovaných vírusom chrípky (7,2 %) v skupine s baloxavir-marboxilom.

Baloxavir je v podmienkach *in vitro* účinný proti vírusom chrípky, ktoré sa považujú za rezistentné na inhibítory neuraminidázy, vrátane kmeňov s nasledovnými mutáciami: H274Y pri A/H1N1, E119V a R292K pri A/H3N2, R152K a D198E pri víruse typu B, H274Y pri A/H5N1 a R292K pri A/H7N9.

Klinické skúšania

Liečba nekomplikovanej chrípky

Dospelí a dospelievajúci pacienti

Capstone 1 (1601T0831) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy 3 uskutočnená v Japonsku a v USA s cieľom vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť jednorazovej perorálnej dávky tablety baloxavir-marboxilu v porovnaní s placebom a s oseltamivirom u zdravých dospelých a dospelievajúcich pacientov (vo veku ≥ 12 rokov až ≤ 64 rokov) s nekomplikovanou chrípkou. Pacienti boli randomizovaní na podanie baloxavir-marboxilu (pacienti s telesnou hmotnosťou 40 až < 80 kg dostali 40 mg a pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 80 kg dostali 80 mg), oseltamiviru v dávke 75 mg dvakrát denne počas 5 dní (iba ak mali vek ≥ 20 rokov), alebo placebo. Dávka bola podaná do 48 hodín od nástupu prvých príznakov.

Celkovo 1 436 pacientov (118 z nich bolo vo veku ≥ 12 rokov až ≤ 17 rokov) bolo zaradených do štúdie počas chrípkovej sezóny na severnej pologuli v rokoch 2016 - 2017. Prevládajúcim kmeňom vírusu chrípky v tejto štúdii bol podtyp A/H3 (84,8 % až 88,1%), po ktorom nasledoval typ B (8,3 % až 9,0 %) a podtyp A/H1N1pdm (0,5 % až 3,0 %). Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti bol čas do zmiernenia príznakov (kašeľ, bolesť hrdla, bolesť hlavy, kongescia nosovej sliznice, horúčka alebo triaška, bolesť svalov alebo kĺbov a únava) (*time to alleviation of symptoms*, TTAS). Baloxavir-marboxil v porovnaní s placebom spôsobil štatisticky významné skrátenie TTAS (tabuľka 4).

Tabuľka 4. Capstone 1: Čas do zmiernenia príznakov (baloxavir-marboxil vs placebo), ITTI populácia*

Čas do zmiernenia príznakov (medián [hodiny])			
Baloxavir-marboxil 40/80 mg (95 % IS) N = 455	Placebo (95 % IS) N = 230	Rozdiel medzi baloxavir-marboxilom a placebom (95 % IS pre rozdiel)	P-hodnota
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

IS: interval spoľahlivosti

*ITTI: infikovaná populácia všetkých randomizovaných pacientov pozostávala z pacientov, ktorí dostávali skúšaný liek s potvrdenou diagnózou chrípky. Potvrdenie chrípky bolo založené na výsledkoch RT-PCR v deň 1.

Keď bola skupina s baloxavir-marboxilom porovnaná so skupinou s oseltamivirom, nezistil sa žiadny štatisticky významný rozdiel v TTAS (53,5 hod. vs 53,8 hod. v uvedenom poradí).

Medián (95 % IS) TTAS u pacientov, ktorí boli symptomatickí počas > 0 až ≤ 24 hodín, bol 49,3 (44,0; 53,1) hodiny v skupine s baloxavir-marboxilom a 82,1 (69,5; 92,9) hodiny v skupine s placebom, a u pacientov, ktorí boli symptomatickí počas > 24 až ≤ 48 hodín, bol 66,2 (54,4; 74,7) hodiny v skupine s baloxavir-marboxilom a 79,4 (69,0; 91,1) hodiny v skupine s placebom.

Medián času do odznenia horúčky u pacientov liečených baloxavir-marboxilom bol 24,5 hodiny (95 % IS: 22,6; 26,6) v porovnaní so 42,0 hodinami (95 % IS: 37,4; 44,6) u pacientov, ktorí dostali placebo. Nezistil sa žiadny rozdiel v dĺžke trvania horúčky v skupine s baloxavir-marboxilom v porovnaní so skupinou s oseltamivirom.

Capstone 2 (1602T0832) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy 3 hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť jednorazovej perorálnej dávky tablety baloxavir-marboxilu v porovnaní s placebom a s oseltamivirom u dospelých a dospievajúcich pacientov (vo veku ≥ 12 rokov) s nekomplikovanou chrípkou, ktorí mali aspoň jeden hositeľský faktor predisponujúci na vznik komplikácií. Pacienti boli randomizovaní na podanie jednorazovej perorálnej dávky baloxavir-marboxilu (podľa telesnej hmotnosti tak, ako v Capstone 1), oseltamiviru v dávke 75 mg dvakrát denne počas 5 dní, alebo placebo. Dávka bola podaná do 48 hodín od nástupu prvých príznakov.

Z celkovo 2 184 pacientov bolo 59 vo veku ≥ 12 rokov až ≤ 17 rokov, 446 bolo vo veku ≥ 65 rokov až ≤ 74 rokov, 142 bolo vo veku ≥ 75 rokov až ≤ 84 rokov a 14 bolo vo veku ≥ 85 rokov. Prevládajúce vírusy chrípky v tejto štúdií boli podtyp A/H3 (46,9 % až 48,8 %) a vírus chrípky typu B (38,3 % až 43,5 %). Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti bol čas do zlepšenia príznakov chrípky (kašeľ, bolesť hrdla, bolesť hlavy, kongescia nosovej sliznice, horúčka alebo triaška, bolesť svalov alebo kĺbov a únava) (*time to improvement of influenza symptoms*, TTIS). Baloxavir-marboxil v porovnaní s placebom spôsobil štatisticky významné skrátenie TTIS (tabuľka 5).

Tabuľka 5. Capstone 2: Čas do zlepšenia príznakov chrípky (baloxavir-marboxil vs placebo), ITTI populácia

Čas do zlepšenia príznakov chrípky (medián [hodiny])			
Baloxavir-marboxil 40/80 mg (95 % IS) N = 385	Placebo (95 % IS) N = 385	Rozdiel medzi baloxavir-marboxilom a placebom (95 % IS pre rozdiel)	P-hodnota
73,2 (67,2; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Keď bola skupina s baloxavir-marboxilom porovnaná so skupinou s oseltamivirom, nezistil sa žiadny štatisticky významný rozdiel v TTIS (73,2 hod. vs 81,0 hod. v uvedenom poradí).

Medián (95 % IS) TTIS u pacientov, ktorí boli symptomatickí počas > 0 až ≤ 24 hodín, bol 68,6 (62,4; 78,8) hodiny v skupine s baloxavir-marboxilom a 99,1 (79,1; 112,6) hodiny v skupine s placebom, a u pacientov, ktorí boli symptomatickí počas > 24 až ≤ 48 hodín, bol 79,4 (67,9; 96,3) hodiny v skupine s baloxavir-marboxilom a 106,7 (92,7; 125,4) hodiny v skupine s placebom.

U pacientov infikovaných vírusom typu A/H3 bol medián TTIS kratší v skupine s baloxavir-marboxilom v porovnaní so skupinou s placebom, ale nie v porovnaní so skupinou s oseltamivirom (pozri tabuľku 6). V podskupine pacientov infikovaných vírusom typu B bol medián TTIS kratší v skupine s baloxavir-marboxilom v porovnaní so skupinou s placebom, aj so skupinou s oseltamivirom (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6. Čas do zlepšenia príznakov podľa podtypu vírusu chrípky, ITTI populácia

Čas do zlepšenia príznakov (hodiny) Medián [95 % IS]			
Vírus	Baloxavir-marboxil	Placebo	Oseltamivir
A/H3	75,4 [62,4; 91,6] N = 180	100,4 [88,4; 113,4] N = 185	68,2 [53,9; 81,0] N = 190
B	74,6 [67,4; 90,2) N = 166	100,6 [82,8; 115,8] N = 167	101,6 [90,5; 114,9] N = 148

Medián času do odznenia horúčky bol 30,8 hodiny (95 % IS: 28,2; 35,4) v skupine s baloxavir-marboxilom v porovnaní s 50,7 hodiny (95 % IS: 44,6; 58,8) v skupine s placebom. Nepozorovali sa zreteľné rozdiely medzi skupinou s baloxavir-marboxilom a skupinou s oseltamivirom.

Celkový výskyt komplikácií súvisiacich s chrípkou (úmrtie, hospitalizácia, sinusitída, otitis media, bronchitída a/alebo pneumónia) bol 2,8 % (11/388 pacientov) v skupine s baloxavir-marboxilom v porovnaní s 10,4 % (40/386 pacientov) v skupine s placebom. Nižší celkový výskyt komplikácií súvisiacich s chrípkou v skupine s baloxavir-marboxilom v porovnaní so skupinou s placebom bol podmienený hlavne nižším výskytom bronchitídy (1,8 % vs 6,0 % v uvedenom poradí) a sinusitídy (0,3 % vs 2,1 % v uvedenom poradí).

Pediatrickí pacienti (vo veku 1 až < 12 rokov)

Ministone-2 (CP40563) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická, aktívnou látkou kontrolovaná štúdia usporiadaná tak, aby vyhodnotila bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetiku jednorazovej perorálnej dávky granulótu na perorálnu suspenziu baloxavir-marboxilu v porovnaní s oseltamivirom u inak zdravých pediatrických pacientov (vo veku 1 až < 12 rokov) s príznakmi podobnými chrípke.

Celkovo 173 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1 na podanie jednorazovej perorálnej dávky baloxavir-marboxilu stanovenej podľa telesnej hmotnosti (2 mg/kg pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 20 kg alebo 40 mg pre pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 20 kg), alebo na podávanie oseltamiviru (dávka stanovenej podľa telesnej hmotnosti) počas 5 dní. Pacienti mohli dostávať paracetamol podľa potreby. Do štúdie boli zahrnutí pacienti s hostiteľskými faktormi predisponujúcimi na vznik komplikácií (14 % (25/173)). Prevládajúcim kmeňom vírusu chrípky v tejto štúdii bol podtyp A/H3. Primárnym cieľom bolo porovnať bezpečnosť jednorazovej dávky baloxavir-marboxilu s oseltamivirom podávaným dvakrát denne počas 5 dní. Sekundárnym cieľom bolo porovnať účinnosť baloxavir-marboxilu s oseltamivirom na základe cieľových ukazovateľov účinnosti zahŕňajúcich čas do zmiernenia prejavov a príznakov chrípky (kašeľ a nosové príznaky, čas do návratu k normálnemu zdraviu a aktivite a dĺžka trvania horúčky).

Čas do zmiernenia prejavov a príznakov chrípky bol porovnateľný medzi skupinou s baloxavir-marboxilom (medián 138,1 hodiny [95 % IS: 116,6; 163,2]) a skupinou s oseltamivirom (medián 150 hodín [95 % IS: 115,0; 165,7]) (pozri tabuľku 7).

Tabuľka 7. Čas do zmiernenia prejavov a príznakov chrípky, ITTI populácia

Čas do zmiernenia príznakov (medián [hodiny])	
Baloxavir-marboxil (95 % IS) N = 80	Oseltamivir (95 % IS) N = 43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Medián dĺžky trvania horúčky bol porovnateľný medzi skupinou s baloxavir-marboxilom (41,2 hodiny [95 % IS: 24,5; 45,7]) a skupinou s oseltamivirom (46,8 hodiny [95 % IS: 30,0; 53,5]).

Celkový výskyt komplikácií súvisiacich s chrípkou (úmrtie, hospitalizácia, pneumónia, bronchitída, sinusitída, otitis media, encefalitída/encefalopatia, febrilné kŕče, myozitída) bol 7,4 % (6/81 pacientov) v skupine s baloxavir-marboxilom a 7 % (3/43 pacientov) v skupine s oseltamivirom. Výskyt otitis media bol 3,7 % (3/81 pacientov) v skupine s baloxavir-marboxilom a 4,7 % (2/43 pacientov) v skupine s oseltamivirom. Sinusitída, pneumónia a bronchitída sa vyskytli u jedného pacienta v skupine s baloxavir-marboxilom a febrilné kŕče sa vyskytli u jedného pacienta v skupine s oseltamivirom.

Pediatrickí pacienti (vo veku < 1 rok)

Ministone-1 (CP40559) bola multicentrická, jednoramenná, otvorená štúdia s cieľom vyhodnotiť bezpečnosť, farmakokinetiku a účinnosť jednorazovej perorálnej dávky baloxavir-marboxilu u pediatrických pacientov (vo veku < 1 rok) s príznakmi podobnými chrípke. Najmladší zaradený pacient mal 3 týždne. Extrapolácia účinnosti pri veku < 1 rok bola založená na porovnávaní expozícií u dospelých a starších detí.

Celkovo 48 pacientov dostalo jednu perorálnu dávku baloxavir-marboxilu na základe telesnej hmotnosti a veku (2 mg/kg pre pacientov ≥ 3 mesiace (N = 39), 1 mg/kg pre pacientov ≥ 4 týždne až < 3 mesiace (N = 8) a 1 mg/kg pre pacientov < 4 týždne (N=1)). Prevládajúcim kmeňom vírusu chrípky v tejto štúdii bol podtyp A/H3. Primárnym cieľom bolo vyhodnotiť bezpečnosť a FK jednorazovej perorálnej dávky baloxavir-marboxilu. Sekundárnym cieľom bolo vyhodnotiť účinnosť baloxavir-marboxilu na základe cieľových ukazovateľov účinnosti vrátane času do zmiernenia prejavov a príznakov chrípky (kašeľ a nazálne príznaky, čas normalizácie zdravotného stavu a aktivity a trvanie horúčky). Neboli zistené žiadne nové bezpečnostné riziká.

Postexpozičná profylaxia chrípky

Blockstone (1719T0834) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy 3 uskutočnená u 749 osôb v Japonsku s cieľom vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť jednorazovej perorálnej dávky tablety alebo jednorazovej perorálnej dávky granulátu baloxavir-marboxilu v porovnaní s placebom pri postexpozičnej profylaxii chrípky. Zaradené boli osoby žijúce v spoločnej domácnosti s „indexovými“ pacientmi infikovanými vírusom chrípky („indexový“ pacient = prvý zdokumentovaný prípad chrípky v danej domácnosti).

607 osôb vo veku ≥ 12 rokov a 142 osôb vo veku 1 až < 12 rokov dostalo buď baloxavir-marboxil v dávke podľa telesnej hmotnosti tak, ako v štúdiách zameraných na liečbu chrípky, alebo placebo. Väčšina osôb (73,0 %) bola zaradená do štúdie do 24 hodín od nástupu príznakov v skupine „indexových“ pacientov. Prevládajúcimi kmeňmi vírusov chrípky u „indexových“ pacientov boli podtyp A/H3 (48,6 %) a podtyp A/H1N1pdm (47,5 %), po ktorých nasledoval vírus chrípky typu B (0,7 %).

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti bol percentuálny podiel osôb, ktoré sa v domácnosti infikovali vírusom chrípky a u ktorých sa vyskytla horúčka a aspoň jeden respiračný príznak v období od 1. dňa do 10. dňa.

Zistilo sa štatisticky významné zníženie percentuálneho podielu osôb s laboratórne potvrdenou klinickou chrípkou, a to z 13,6 % v skupine s placebo na 1,9 % v skupine s baloxavir-marboxilom (pozri tabuľku 8).

Tabuľka 8. Percentuálny podiel osôb s vírusom chrípkou, horúčkou a aspoň jedným respiračným príznakom (baloxavir vs placebo)

Percentuálny podiel osôb s vírusom chrípkou, horúčkou a aspoň jedným respiračným príznakom (%), mITT populácia*			
Baloxavir-marboxil (95 % IS)	Placebo (95 % IS)	Upravený pomer rizík (95 % IS)	P-hodnota
N = 374 1,9 (0,8; 3,8)	N = 375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Percentuálny podiel osôb vo veku ≥ 12 rokov s vírusom chrípkou, horúčkou a aspoň jedným respiračným príznakom (%)			
N = 303 1,3 (0,4; 3,3)	N = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Percentuálny podiel osôb vo veku 1 až < 12 rokov s vírusom chrípkou, horúčkou a aspoň jedným respiračným príznakom (%)			
N = 71 4,2 (0,9; 11,9)	N = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

*mITT: modifikovaná populácia všetkých randomizovaných pacientov. mITT populácia zahŕňala všetky randomizované osoby, ktoré dostávali skúšaný liek a u ktorých boli v priebehu štúdie získané údaje týkajúce sa účinnosti medzi členmi domácností indexových pacientov infikovaných chrípkou. Populácia mITT bola analyzovaná ako randomizovaná.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa baloxavir-marboxil v rozsiahlej miere konvertoval na svoj aktívny metabolit baloxavir. Plazmatická koncentrácia baloxavir-marboxilu je veľmi nízka alebo pod hranicou kvantifikácie (< 0,100 ng/ml).

Farmakokinetické (FK) parametre baloxaviru boli charakterizované u zdravých dospelých jedincov a u pacientov s príznakmi podobnými chrípke. FK baloxaviru najlepšie opísal populačný FK model s dvojkompartmentovým dispozičným modelom s procesmi absorpcie a eliminácie prvého poriadku, vrátane sigmoidného modelu E_{max} na kvantifikáciu dozrievania klirensu s vekom u dojčiat. Zistilo sa, že telesná hmotnosť a rasa majú významný vplyv na FK.

U dospelých po jednorazovom podaní baloxavir-marboxilu v terapeutických dávkach bola odhadovaná priemerná hodnota $AUC_{0-\infty}$ baloxaviru 9 580 a 4 750 ng.h/ml, a odhadovaná priemerná C_{max} bola 95,2 a 62,4 ng/ml u ázijskej a neázijskej populácii, v uvedenom poradí.

Po jednorazovom perorálnom podaní 80 mg baloxavir-marboxilu nalačno je čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (T_{max}) približne 4 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť baloxaviru po perorálnom podaní baloxavir-marboxilu nebola stanovená.

Vplyv jedla

V štúdiu skúmajúcej vplyv jedla po podaní baloxavir-marboxilu v dávke 40 mg zdravým dobrovoľníkom sa maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) a plocha pod krivkou (AUC_{0-inf}) baloxaviru znížili o 48 % (geometrický priemer (CV %) 67,6 (40,0) oproti 130 (24,1) ng/ml) a 36 % (geometrický priemer (SD) 4540 (38,8) oproti 7090 (19,6) ng.h/ml) po podaní s jedlom (približne 400 až 500 kcal vrátane 150 kcal pochádzajúcich z tukov) v pomere k podmienkam nalačno, v uvedenom poradí. T_{max} bol v prítomnosti jedla nezmenený. V klinických štúdiách sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v účinnosti, keď sa baloxavir užil s jedlom v porovnaní s užitím bez jedla.

Distribúcia

V *in vitro* štúdiu sa preukázalo, že väzba baloxaviru na bielkoviny v ľudskom sére, hlavne na albumín, je 92,9 % až 93,9 %. Zdanlivý distribučný objem baloxaviru v terminálnej fáze eliminácie (V_z/F) po jednorazovom perorálnom podaní baloxavir-marboxilu je približne 1 180 litrov u osôb beloškého (kaukazského) pôvodu a 647 litrov u osôb japonského pôvodu. Odhady populačných FK parametrov boli 260 l pre zdanlivý periférny distribučný objem (V_p/F) a 489 l a 735 l pre zdanlivý centrálny distribučný objem (V_c/F) v ázijskej a neázijskej populácii, v uvedenom poradí.

Biotransformácia

Baloxavir sa primárne metabolizuje prostredníctvom UGT1A3 za vzniku glukuronidu, s malým prispením CYP3A4 za vzniku sulfoxidu.

Štúdie liekových interakcií

Na základe štúdií liekových interakcií (*drug-drug interaction*, DDI) v podmienkach *in vitro* a *in vivo* sa nepredpokladá, že baloxavir-marboxil a baloxavir inhibujú izoenzýmy z rodín CYP alebo UGT alebo že spôsobujú významnú indukciu enzýmov CYP.

Na základe *in vitro* štúdií s transportnými proteínmi a *in vivo* DDI štúdií sa neočakáva významná farmakokinetická interakcia medzi baloxavir-marboxilom alebo baloxavirom a liekmi, ktoré sú substrátmi nasledovných transportných proteínov: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 alebo MATE2K.

Vylučovanie

Po jednorazovom perorálnom podaní 40 mg [^{14}C]-značeného baloxavir-marboxilu zodpovedal podiel celkovej izotopom značenej látky vylúčenej stolicou 80,1 % podanej dávky, pričom podiel v moči zodpovedal 14,7 % (vo forme baloxaviru sa močom vylúčilo 3,3 % podanej dávky a stolicou 48,7 % podanej dávky).

Eliminácia

Populačné FK analýzy odhadli zdanlivý perorálny klírens (CL/F) na 5,47 l/h a 11,02 l/h pre baloxavir v ázijskej a neázijskej populácii, v uvedenom poradí.

Zdanlivý terminálny polčas eliminácie ($t_{1/2,z}$) baloxaviru po jednorazovom perorálnom podaní baloxavir-marboxilu je 79,1; 50,3 a 29,4 hodiny u dospelých, dospelujúcich a pediatrických osôb beloškého (kaukazského) pôvodu v uvedenom poradí. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa zdanlivý perorálny klírens (CL/F) baloxaviru a jeho zdanlivý distribučný objem v centrálnom kompartmente (V_c/F) zvýšili s telesnou hmotnosťou s rôznymi exponentami, preto je polčas kratší u pacientov s nižšou telesnou hmotnosťou (t. j. kratší $t_{1/2}$ u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými (pozri tabuľku 9 a podčasť „Rasa“ uvedené nižšie)).

Tabuľka 9. Polčas baloxaviru podľa veku a rasy

	vek < 12 rokov		vek ≥ 12 rokov	
	Neázijski	Ázijski	Neázijski	Ázijski
t_{1/2} (h) Priemer (SD)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

Linearita/nelinearita

Po jednorazovom perorálnom podaní baloxavir-marboxilu vykazuje baloxavir lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí dávky od 6 mg do 80 mg.

Osobitné skupiny pacientov*Telesná hmotnosť*

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy je telesná hmotnosť významným kovariantom pre farmakokinetiku baloxaviru nezávisle od veku. Odporúčania na dávkovanie baloxavir-marboxilu sú založené na telesnej hmotnosti u dospelých aj pediatrických pacientov (pozri časť 4.2).

Pohlavie

V populačnej farmakokinetickej analýze sa nezistil klinicky významný vplyv pohlavia na farmakokinetiku baloxaviru. Nie je potrebná žiadna úprava dávky na základe pohlavia.

Rasa

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa zistilo, že okrem telesnej hmotnosti je aj rasa od veku nezávislým kovariantom ovplyvňujúcim CL/F a Vc/F baloxaviru; nie je však potrebná žiadna úprava dávky baloxavir-marboxilu na základe rasy.

Vek

V populačnej farmakokinetickej analýze, v ktorej boli použité údaje o plazmatických koncentráciách baloxaviru u osôb vo veku 1 až 85 rokov z klinických štúdií, nebol vek identifikovaný ako významný kovariant pre farmakokinetiku baloxaviru. V populačnej farmakokinetickej analýze zahŕňajúcej 57 pediatrických pacientov mladších ako 1 rok vek významne ovplyvnil CL/F baloxaviru; odhadovaný polčas dozrievania 38,3 týždňov. Nie je však potrebná žiadna úprava dávky baloxavir-marboxilu na základe veku.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje o baloxavire boli zozbierané u pacientov vo veku 3 týždne až < 12 rokov. Dávkovacia schéma upravená podľa telesnej hmotnosti (2 mg/kg až do 20 kg a 40 mg pre ≥ 20 kg) zaisťuje podobné expozície terapeutickým dávkam baloxavir-marboxilu u dospelých ako terapeutické dávky baloxavir-marboxilu upravené podľa telesnej hmotnosti dospelých (40 mg pre dospelých pacientov < 80 kg a 80 mg pre dospelých pacientov ≥ 80 kg) v ázijskej a neázijskej populácii (pozri tabuľku 10).

Tabuľka 10. Priemerné (5. – 95. percentil) farmakokinetické parametre baloxaviru u neázijských pacientov vo veku 3 týždne a viac dostávajúcich jednorazovo perorálne baloxavir-marboxil

Veková skupina	Dávkovací a schéma*	N	AUC _{0-inf} (ng.hod/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)	t _{max} (hod)	t _{1/2} (hod)
22 - < 28 dní	1 mg/kg**	1	2640 [NA,NA]***	66,9 [NA,NA]	8,71 [NA,NA]	5 [NA,NA]	23,4 [NA,NA]
28 dní - <3 mesiace	1 mg/kg**	8	2580 [864;4880]	57,1 [37,1;80,4]	9,53 [1,3;20,3]	6,5 [2,13]	25,2 [13;32,8]
3 mesiace - < 1 rok	2 mg/kg	37	5670 [1800;11900]	144 [48,8;294]	18,4 [4,43;41,5]	5,09 [2,13]	22,9 [15,5;30,3]
1 - < 2 roky	2 mg/kg	8	3260 [1670;5970]	95,5 [33,1;215]	10,0 [2,02;14,2]	3,56 [1,5;7]	23 [11,6;38,8]
2 - < 12 rokov	2 mg/kg	32	4490 [765;9070]	116 [21,4;272]	15,0 [3,06;32,2]	3,94 [1,5;7,5]	24,2 [17,4;35,3]
	40 mg	64	4650 [1770;9130]	87,1 [31,1;147]	19,1 [7,36;39,2]	5,51 [2,5;10,5]	33,8 [21,7;52,4]
12 - < 18 rokov	40 mg	44	3520 [1230;7470]	52,7 [17,5;94,3]	15,5 [5,76;31,2]	4,32 [1,5;7,5]	42,9 [32;69]
	80 mg	13	6600 [2730;11600]	83,7 [43,9;147]	29,6 [12,1;51,7]	5,19 [1,13]	50,7 [34,2;64,5]
18 rokov a viac	40 mg	310	3470 [1440;6350]	47,4 [20,6;86,2]	15,4 [6,36;27,8]	4,67 [1,5;10]	47,7 [31,2;67,5]
	80 mg	338	5880 [2270;11200]	73,4 [27,5;141]	26,2 [10,7;49,4]	5,19 [2,11]	52,8 [33,6;76,2]

* Dávkovacie skupiny sú založené na telesnej hmotnosti: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg - < 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

** Pre vekové kategórie bez FK pozorovaní pri odporúčanej dávke baloxavir-marboxilu populačné farmakokinetické modelovanie predpokladá, že dávka 2 mg/kg u detí vo veku 22 dní až 3 mesiace vyvolá podobnú expozíciu ako u dospelých a starších detí.

***NA: Nie je k dispozícii

Farmakokinetika baloxaviru u pediatrických pacientov mladších ako 3 týždne nebola stanovená.

Staršie osoby

Farmakokinetické údaje zozbierané u 181 pacientov vo veku ≥ 65 rokov ukazujú, že expozícia baloxaviru v plazme bola podobná ako u pacientov vo veku ≥ 12 až 64 rokov.

Porucha funkcie pečene

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike baloxaviru u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A a B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) v porovnaní so zdravými kontrolnými osobami s normálnou funkciou pečene.

Farmakokinetika u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa nehodnotila (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku baloxavir-marboxilu alebo baloxaviru sa nehodnotil. Nepredpokladá sa, že porucha funkcie obličiek zmení elimináciu baloxavir-marboxilu alebo baloxaviru.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, akútnej toxicity a toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Predĺženie protrombínového času (*prothrombin time*, PT) a aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (*activated partial thromboplastin time*, APTT) sa pozorovalo u potkanov pri expozíciách, ktoré boli prinajmenšom rovné expozícii dosiahnutej u ľudí a stanovenej na základe AUC_{0-24hr} , a to za špecifických experimentálnych podmienok, t. j. keď boli nalačno alebo keď bola potrava buď autoklávovaná, alebo radiačne ošetrovaná, čo malo za následok stavu s obmedzeným príjmom/nedostatkom vitamínu K. Tieto účinky sa nepozorovali v štúdiách na opiciach trvajúcich až 4 týždne pri najvyššej testovanej dávke zodpovedajúcej 8-násobku expozície dosiahnutej u ľudí a stanovenej na základe AUC_{0-24hr} . Usudzuje sa, že tieto účinky majú obmedzený klinický význam.

Neuskutočnili sa štúdie karcinogenity baloxavir-marboxilu.

Prekurzor liečiva („prodrug“) baloxavir-marboxil a jeho aktívna forma baloxavir sa nepovažujú za genotoxické, pretože mali negatívne výsledky v bakteriálnom teste reverzných mutácií, v mikronukleovom teste na kultivovaných cicavčích bunkách a pretože baloxavir-marboxil mal negatívny výsledok v *in vivo* mikronukleovom teste na hlodavcoch.

Baloxavir-marboxil nemal žiadne účinky na fertilitu, keď bol perorálne podávaný potkaním samcom a samicami v dávkach, pri ktorých sa dosiahla expozícia zodpovedajúca 5-násobku expozície dosiahnutej u ľudí a stanovenej na základe AUC_{0-24hr} .

Baloxavir-marboxil nespôsobil malformácie pri potkanoch ani pri králikoch.

V štúdiu embryu-fetálneho vývinu, v ktorej bol baloxavir-marboxil denne perorálne podávaný potkanom od 6. do 17. dňa gestácie, sa nezistili žiadne prejavy toxicity u zvieracích matiek ani u plodov, keď sa podával až do najvyššej testovanej dávky, pri ktorej sa dosiahla expozícia zodpovedajúca 5-násobku expozície dosiahnutej u ľudí a stanovenej na základe AUC_{0-24hr} .

U králikov spôsobila dávka, pri ktorej sa dosiahla expozícia zodpovedajúca 14-násobku expozície dosiahnutej u ľudí po podaní maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí (*maximum human recommended dose*, MHRD) a stanovenej na základe AUC_{0-24hr} , toxicitu u zvieracích matiek, ktorá viedla k potratom a k významnému zvýšeniu výskytu plodov s odchýlkou skeletu (krčné rebro). Odchýlky skeletu sa reabsorbovali počas procesu rastu priľahlého krčného stavca. Dávka, pri ktorej sa dosiahla expozícia zodpovedajúca 6-násobku expozície dosiahnutej u ľudí a stanovenej na základe AUC_{0-24hr} nespôsobila u králikov žiadne nežiaduce účinky.

V štúdiu prenatalného a postnatalného vývinu vykonanej na potkanoch sa nepreukázali žiadne nežiaduce nálezy súvisiace s baloxavir-marboxilom u zvieracích matiek a mláďat až do najvyššej testovanej dávky, pri ktorej sa dosiahla expozícia zodpovedajúca 5-násobku expozície dosiahnutej u ľudí a stanovenej na základe AUC_{0-24hr} .

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E551)
hypromelóza (E464)
maltitol (E965)
manitol (E421)
povidón (K25) (E1201)
chlorid sodný
jahodová príchuť (vrátane propylénglykolu)
sukralóza (E955)
mastenec (E553b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

Použite do 10 hodín po rekonštitúcii.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Pred rekonštitúciou: Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Po rekonštitúcii: Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaška z jantárovo sfarbeného skla s detským bezpečnostným skrutkovým uzáverom s poistným prstencom.

Každá škatuľa obsahuje: 1 fľašku, 1 vtláčací adaptér na fľašku, 1 odmerný pohárik, 3 ml perorálnu striekačku s oranžovým piestom a 10 ml perorálnu striekačku s priehľadným piestom.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Fľaškou netraste.

Zabráňte kontaktu s kožou.

Odporúča sa, aby zdravotnícky pracovník rekonštituoval Xofluzu granulát na perorálnu suspenziu ešte pred výdajom. Ak je to potrebné, perorálnu suspenziu môže rekonštituovať aj pacient alebo opatrovatel'. Zdravotnícky pracovník musí pacienta alebo opatrovateľa poučiť o tom, ako suspenziu rekonštituovať, a musí im odporučiť, aby si pred prípravou a podaním prečítali návod na použitie.

Xofluza granulát na perorálnu suspenziu sa má užiť okamžite alebo do 10 hodín po rekonštitúcii. Ak sa suspenzia nepoužije do 10 hodín po rekonštitúcii, zlikvidujte ju.

Príprava perorálnej suspenzie

1. Jemne poklepkajte spodnou časťou fľašky, aby sa granulát stal voľne sypkým.
2. Pridajte odmeraných 20 ml pitnej vody do granulátu za použitia odmerného pohárika.
3. Fľaškou netraste.
4. Jemne zakrúžte suspenziou, aby sa zaistilo rovnomerné suspendovanie granulátu.
5. Napište čas, kedy sa má suspenzia zlikvidovať, za „Zlikvidujte po“ (10 hodín od času rekonštitúcie) na štítok fľašky.
6. Vyznačte objem perorálnej suspenzie (2 mg/ml), ktorý má byť odobratý, na základe telesnej hmotnosti (pozri tabuľku 1).

Vzhľad po rekonštitúcii je sivobiela, biela až svetložltá nepriehľadná suspenzia.

Úplné údaje o príprave a podávaní Xofluzy granulátu na perorálnu suspenziu nájdete v návode na použitie, ktorý je pribalený v škatuli.

Veľkosť a rozmery enterálnej výživovej sondy skontrolujte v návode na použitie od výrobcu.

Na podanie cez enterálne výživové sondy natiahnite suspenziu enterálnou striekačkou. Pred a po enterálnom podaní sa má sonda prepláchnuť s 1 ml vody.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1500/005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 7. januára 2021

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. novembra 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Xofluza 10 mg granulát vo vrecku
Xofluza 30 mg granulát vo vrecku
Xofluza 40 mg granulát vo vrecku

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Xofluza 10 mg granulát vo vrecku

Každé vrecko obsahuje 500 mg granulátu, čo zodpovedá 10 mg baloxavir-marboxilu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každé vrecko s 10 mg liečiva obsahuje 1 mmol (23,0 mg) sodíka a 175 mg maltitolu.

Xofluza 30 mg granulát vo vrecku

Každé vrecko obsahuje 1 500 mg granulátu, čo zodpovedá 30 mg baloxavir-marboxilu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každé vrecko s 30 mg liečiva obsahuje 1 mmol (23,0 mg) sodíka a 525 mg maltitolu.

Xofluza 40 mg granulát vo vrecku

Každé vrecko obsahuje 2 000 mg granulátu, čo zodpovedá 40 mg baloxavir-marboxilu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každé vrecko so 40 mg liečiva obsahuje 1,03 mmol (alebo 23,6 mg) sodíka a 700 mg maltitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát vo vrecku.
Biely až svetložltý granulát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba chrípky

Xofluza je indikovaná na liečbu nekomplikovanej chrípky u pacientov vo veku 3 týždne a starších.

Postexpozičná profylaxia chrípky

Xofluza je indikovaná na postexpozičnú profylaxiu chrípky u osôb vo veku 3 týždne a starších.

Xofluza sa má používať v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba chrípky

Jednorazová dávka baloxavir-marboxilu sa má užiť čo najskôr, a to do 48 hodín od nástupu príznaku (príznakov).

Postexpozíčná profylaxia chrípky

Jednorazová dávka baloxavir-marboxilu sa má užiť čo najskôr, a to do 48 hodín po blízkom kontakte s osobou, o ktorej je známe, alebo u ktorej je podozrenie, že má chrípku (pozri časť 5.1).

Dospelí, dospievajúci, deti a dojčatá (vo veku ≥ 3 týždne)

Odporúčaná jednorazová perorálna dávka baloxavir-marboxilu je stanovená podľa telesnej hmotnosti (pozri tabuľku 1).

Dospelí, dospievajúci a deti s telesnou hmotnosťou ≥ 20 kg, ktorí dokážu prehltnúť tablety, môžu namiesto granulátu vo vrecku dostať liečbu Xofluzou vo forme tabliet v dávke 40 mg alebo 80 mg v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta. Informácie o dávkovaní nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) pre Xofluzu tablety.

Tabuľka 1. Dávkovanie baloxavir-marboxilu podľa telesnej hmotnosti pacienta (vo veku ≥ 3 týždne)

Telesná hmotnosť pacienta (kg)	Odporúčaná jednorazová dávka baloxavir-marboxilu založená na hmotnostnom rozmedzí ^a
< 9 kg	2 mg/kg ^b
≥ 9 kg až < 15 kg	20 mg ^c
≥ 15 kg až < 20 kg	30 mg
≥ 20 kg až < 80 kg	40 mg
≥ 80 kg	80 mg ^d

^a Dávkovanie založené na hmotnostnom rozmedzí sa vzťahuje na telesnú hmotnosť ≥ 9 kg. Pri telesnej hmotnosti < 9 kg sa dodržiava dávkovanie založené na telesnej hmotnosti.

^b Prípravu a podanie suspenzie (2 mg/ml) musí vykonať zdravotnícky pracovník. Dávka 2 mg/kg vyžaduje vrecko so 40 mg liečiva. Musí sa podať 1 ml suspenzie na kg (telesnej hmotnosti), napr. dieťa s telesnou hmotnosťou 8 kg musí dostať 8 ml suspenzie.

^c Dávka vyžaduje 2 balenia Xofluzy 10 mg granulátu vo vrecku.

^d Dávka vyžaduje 2 balenia Xofluzy 40 mg granulátu vo vrecku.

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje týkajúce sa použitia opakovanej dávky baloxavir-marboxilu na liečbu nekomplikovanej chrípky alebo na postexpozíčnú profylaxiu počas ktorejkoľvek chrípkovej sezóny.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A alebo B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nie je potrebná žiadna úprava dávky. Bezpečnosť a účinnosť baloxavir-marboxilu neboli stanovené u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť baloxavir-marboxilu u predčasne narodených novorodencov a detí vo veku < 3 týždne neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne alebo enterálne použitie.

Xofluza sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Granulát a granulát zmiešaný s pitnou vodou sa nemajú miešať s jedlom. Akékoľvek miešanie mimo odporúčaní je zodpovednosťou zdravotníckeho pracovníka alebo používateľa.

Xofluza sa nemá užívať s liekmi, ktoré obsahujú polyvalentné katióny, napríklad s laxatívami, antacidami, ani s perorálnymi výživovými doplnkami obsahujúcimi železo, zinok, selén, vápnik alebo horčík (pozri časť 4.5).

Pokyny na prípravu Xofluzy granulátu pred podaním, pozri časť 6.6.

Odporúčaná dávka sa môže podať cez enterálnu výživovú sondu. Pred podaním Xofluzy a po jej podaní sa má sonda prepláchnuť vodou. Pri podávaní lieku cez výživovú sondu sa riaďte návodom na jej použitie od výrobcu, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sodík

Granulát vo vrecku s 10 mg a 30 mg liečiva obsahuje menej ako 23 mg sodíka v jednom vrecku, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Granulát vo vrecku so 40 mg obsahuje 23,6 mg sodíka v jednom vrecku. To zodpovedá 1,2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Maltitol

Tento liek obsahuje 175 mg, 525 mg a 700 mg maltitolu v 10 mg, 30 mg a 40 mg granuláte vo vrecku v uvedenom poradí. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na baloxavir-marboxil alebo na jeho aktívny metabolit baloxavir

Lieky, ktoré obsahujú polyvalentné katióny, môžu znížiť plazmatickú koncentráciu baloxaviru. Xofluza sa nemá užívať s liekmi, ktoré obsahujú polyvalentné katióny, napríklad s laxatívami, antacidami, ani s perorálnymi výživovými doplnkami obsahujúcimi železo, zinok, selén, vápnik alebo horčík.

Imunitná odpoveď na vírus chrípky

Štúdie skúmajúce interakcie medzi očkovacími látkami proti chrípke a baloxavir-marboxilom sa neuskutočnili. V štúdiách zameraných na prirodzene získanú chrípku liečba Xofluzou nenarušila humorálnu protilátkovú odpoveď na infekciu spôsobenú vírusom chrípky.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne alebo sú obmedzené údaje o použití baloxavir-marboxilu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa použitiu Xofluzy počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa baloxavir-marboxil alebo baloxavir vylučujú do ľudského mlieka. Baloxavir-marboxil a jeho metabolity sa vylučujú do mlieka laktujúcich potkanov.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo prerušiť liečbu Xofluzou sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

V štúdiách na zvieratách vykonaných s baloxavir-marboxilom sa nepozorovali žiadne účinky na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Xofluza nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Reakcie z precitlivenosti boli pozorované v období po uvedení lieku na trh, čo zahŕňa hlásenia anafylaxie/anafylaktických reakcií a menej závažných foriem reakcií z precitlivenosti zahŕňajúcich urtikáriu a angioedém. Z týchto nežiaducich reakcií bola v klinických štúdiách pozorovaná iba urtikária s odhadnutou kategóriou frekvencie výskytu „menej časté“.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledovné nežiaduce reakcie na liek boli identifikované na základe skúseností po uvedení baloxavir-marboxilu na trh (tabuľka 2), vychádzajúc zo spontánne hlásených prípadov a z prípadov z programov neintervenčných štúdií. Nežiaduce reakcie na liek sú uvedené podľa tried orgánových systémov MedDRA a odhad zodpovedajúcej kategórie frekvencie výskytu pre každú nežiaducu reakciu na liek je založený na nasledovnej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie na liek z obdobia po uvedení lieku na trh u dospelých, dospievajúcich a pediatrických pacientov

Trieda orgánových systémov (System Organ Class, SOC)	Nežiaduca reakcia (uprednostňovaný výraz (preferred term, PT), MedDRA)	Frekvencia
Poruchy imunitného systému	Anafylaxia ^a	Neznáme
	Anafylaktická reakcia ^a	Neznáme
	Precitlivenosť ^a	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka ^b	Časté
	Vracanie ^b	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Urtikária ^b	Menej časté
	Angioedém ^a	Neznáme

^aNeboli hlásené v klinických štúdiách.

^bFrekvencia je vypočítaná na základe ukončených klinických štúdií.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil baloxavir-marboxilu u pediatrických pacientov (vo veku 3 týždne až < 12 rokov) sa stanovil z údajov získaných zo štúdií zameraných na liečbu a na postexpozičnú profylaxiu, a u pacientov vo veku 5 a viac rokov zo štúdie zameranej na prenos chrípky v domácnosti Tabuľka 3 uvádza nežiaduce reakcie zistené na základe skúseností z klinických skúšaní.

Po uvedení lieku na trh boli u pediatrickej populácie hlásené anafylaktické reakcie, anafylaxia, urtikária a angioedém (opuch tváre, očných viečok a pier) (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 3. Nežiaduce reakcie na liek u detí na základe skúseností z klinických skúšaní

Trieda orgánových systémov (System Organ Class, SOC)	Nežiaduca reakcia (uprednostňovaný výraz (PT), MedDRA)	Frekvencia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Časté
	Vracanie	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka	Časté

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Hlásenia o predávkovaní baloxavir-marboxilom boli prijaté z klinických skúšaní a počas obdobia po uvedení lieku na trh. Vo väčšine prípadov, v ktorých bolo hlásené predávkovanie, neboli hlásené žiadne nežiaduce reakcie. Údaje nie sú dostatočné na to, aby sa stanovilo, aké príznaky možno očakávať v dôsledku predávkovania.

Liečba

Neexistuje žiadne známe špecifické antidotum pre Xofluzu. V prípade predávkovania sa má začať štandardná podporná liečba v závislosti od prejavov a príznakov pacienta.

Nie je pravdepodobné, že baloxavir sa vo významnej miere odstraňuje dialýzou vzhľadom na jeho vysokú väzbu na bielkoviny v sére.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, iné antivirotiká.
ATC kód: J05AX25.

Mechanizmus účinku

Baloxavir-marboxil je prekursor liečiva („prodrug“), ktorý sa hydrolýzou konvertuje na baloxavir, aktívnu formu, ktorá vykazuje protichrípkovú aktivitu. Baloxavir pôsobí na cap-dependentnú endonukleázu (CEN), čo je enzým špecifický pre vírusy chrípky nachádzajúci sa v PA (polymerázový acidický proteín) podjednotke polymerázového komplexu vírusovej RNA, a tým inhibuje transkripciu génomov vírusov chrípky, čo má za následok inhibíciu replikácie vírusov chrípky.

Aktivita v podmienkach in vitro

V teste inhibície enzýmovej aktivity bola hodnota 50 % inhibičnej koncentrácie (IC₅₀) baloxaviru 1,4 až 3,1 nmol/l pre vírus chrípky typu A a 4,5 až 8,9 nmol/l pre vírus chrípky typu B.

V teste na bunkovej kultúre MDCK (*Madin-Darby Canine Kidney*; psie obličkové bunky Madin-Darby) bol medián hodnôt 50 % efektívnej koncentrácie (EC₅₀) baloxaviru 0,73 nmol/l (n = 31; rozmedzie: 0,20 - 1,85 nmol/l) pre kmene podtypu A/H1N1, 0,83 nmol/l (n = 33; rozmedzie: 0,35 - 2,63 nmol/l) pre kmene podtypu A/H3N2 a 5,97 nmol/l (n = 30; rozmedzie: 2,67 - 14,23 nmol/l) pre kmene vírusu typu B.

V teste skúmajúcom zníženie titrov vírusov založenom na MDCK bunkách boli hodnoty 90 % efektívnej koncentrácie (EC₉₀) baloxaviru v rozmedzí 0,46 až 0,98 nmol/l pre podtypy vírusu A/H1N1 a A/H3N2, 0,80 až 3,16 nmol/l pre podtypy vírusu vtáčej chrípky A/H5N1 a A/H7N9 a 2,21 až 6,48 nmol/l pre vírus typu B.

Rezistencia

Vírusy, ktoré prechovávajú mutáciu PA/I38T/F/M/N/S alebo PA/T20K vyselektovanú *in vitro* alebo v klinických štúdiách, vykazujú zníženú citlivosť na baloxavir. Mutácie PA/I38T/F/M/N/S viedli k zvýšeniu hodnôt EC₅₀ pohybujúcimi sa v rozmedzí od 11- do 57-násobku pre vírusy chrípky typu A a od 2- do 8-násobku pre vírusy chrípky typu B. Mutácie PA/T20K viedli k 7-násobnému zvýšeniu hodnoty EC₅₀ vírusu chrípky B.

V štyroch štúdiách fázy 3 zameraných na liečbu nekomplikovanej chrípky a v štúdiu fázy 3b zameranej na prenos chrípky v domácnosti, nebola zistená žiadna rezistencia na baloxavir pri izolátoch získaných pred začiatkom liečby („baseline“). V dvoch štúdiách u dospelých a dospievajúcich liečených baloxavir-marboxilom, boli mutácie PA/I38T/M/N objavujúce sa počas liečby zistená u 36/370 (9,7 %) a u 15/290 (5,2 %) pacientov liečených baloxavir-marboxilom, ale nebola zistená u žiadneho pacienta liečeného placebom.

V štúdiu fázy 3 u pediatrických pacientov vo veku 1 až < 12 rokov (Ministone-2 (CP40563)) boli mutácie PA/I38T/M/S objavujúce sa počas liečby zistené u 11 z 57 (19,3 %) osôb infikovaných vírusom chrípky v liečebnej skupine s baloxavir-marboxilom.

V štúdiu fázy 3 u pediatrických pacientov vo veku < 1 rok (Ministone-1 (CP40559)) boli PA/I38T a PA/T20K zistené u 2 z 13 (15,4 %) osôb infikovaných vírusom chrípky liečených baloxavir-marboxilom.

V štúdiu fázy 3 zameranej na postexpozičnú profylaxiu (Blockstone (1719T0834)) boli mutácie PA/I38T/M zistené u 10 z 374 (2,7 %) osôb liečených baloxavir-marboxilom. Substitúcie PA/I38 sa u osôb liečených placebom nezistili, s výnimkou 2 osôb, ktorým bol baloxavir-marboxil podaný ako záchranný liek.

V štúdiu fázy 3b zameranej na prenos chrípky v domácnosti sa zistili mutácie PA/I38M/N/T objavujúce sa počas liečby u 15 z 208 „indexových“ pacientov infikovaných vírusom chrípky (7,2 %) v skupine s baloxavir-marboxilom.

Baloxavir je v podmienkach *in vitro* účinný proti vírusom chrípky, ktoré sa považujú za rezistentné na inhibítory neuraminidázy, vrátane kmeňov s nasledovnými mutáciami: H274Y pri A/H1N1, E119V a R292K pri A/H3N2, R152K a D198E pri víruse typu B, H274Y pri A/H5N1 a R292K pri A/H7N9.

Klinické skúšania

Liečba nekomplikovanej chrípky

Dospelí a dospievajúci pacienti

Capstone 1 (1601T0831) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy 3 uskutočnená v Japonsku a v USA s cieľom vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť jednorazovej perorálnej dávky tablety baloxavir-marboxilu v porovnaní s placebom a s oseltamivirom u zdravých dospelých a dospievajúcich pacientov (vo veku ≥ 12 rokov až ≤ 64 rokov) s nekomplikovanou chrípkou. Pacienti boli randomizovaní na podanie baloxavir-marboxilu (pacienti s telesnou hmotnosťou 40 až < 80 kg dostali 40 mg a pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 80 kg dostali 80 mg), oseltamiviru v dávke 75 mg dvakrát denne počas 5 dní (iba ak mali vek ≥ 20 rokov), alebo placeba. Dávka bola podaná do 48 hodín od nástupu prvých príznakov.

Celkovo 1 436 pacientov (118 z nich bolo vo veku ≥ 12 rokov až ≤ 17 rokov) bolo zaradených do štúdie počas chrípkovej sezóny na severnej pologuli v rokoch 2016 - 2017. Prevládajúcim kmeňom vírusu chrípky v tejto štúdiu bol podtyp A/H3 (84,8 % až 88,1%), po ktorom nasledoval typ B (8,3 % až 9,0 %) a podtyp A/H1N1pdm (0,5 % až 3,0 %). Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti bol čas do zmiernenia príznakov (kašeľ, bolesť hrdla, bolesť hlavy, kongescia nosovej sliznice, horúčka alebo triaška, bolesť svalov alebo kĺbov a únava) (*time to alleviation of symptoms*, TTAS).

Baloxavir-marboxil v porovnaní s placebom spôsobil štatisticky významné skrátenie TTAS (tabuľka 4).

Tabuľka 4. Capstone 1: Čas do zmiernenia príznakov (baloxavir-marboxil vs placebo), ITTI populácia*

Čas do zmiernenia príznakov (medián [hodiny])			
Baloxavir-marboxil 40/80 mg (95 % IS) N = 455	Placebo (95 % IS) N = 230	Rozdiel medzi baloxavir-marboxilom a placebom (95 % IS pre rozdiel)	P-hodnota
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

IS: interval spoľahlivosti

*ITTI: infikovaná populácia všetkých randomizovaných pacientov pozostávala z pacientov, ktorí dostávali skúšaný liek s potvrdenou diagnózou chrípky. Potvrdenie chrípky bolo založené na výsledkoch RT-PCR v deň 1.

Keď bola skupina s baloxavir-marboxilom porovnaná so skupinou s oseltamivirom, nezistil sa žiadny štatisticky významný rozdiel v TTAS (53,5 hod. vs 53,8 hod. v uvedenom poradí).

Medián (95 % IS) TTAS u pacientov, ktorí boli symptomatickí počas > 0 až ≤ 24 hodín, bol 49,3 (44,0; 53,1) hodiny v skupine s baloxavir-marboxilom a 82,1 (69,5; 92,9) hodiny v skupine s placebom, a u pacientov, ktorí boli symptomatickí počas > 24 až ≤ 48 hodín, bol 66,2 (54,4; 74,7) hodiny v skupine s baloxavir-marboxilom a 79,4 (69,0; 91,1) hodiny v skupine s placebom.

Medián času do odznenia horúčky u pacientov liečených baloxavir-marboxilom bol 24,5 hodiny (95 % IS: 22,6; 26,6) v porovnaní so 42,0 hodinami (95 % IS: 37,4; 44,6) u pacientov, ktorí dostali placebo. Nezistil sa žiadny rozdiel v dĺžke trvania horúčky v skupine s baloxavir-marboxilom v porovnaní so skupinou s oseltamivirom.

Capstone 2 (1602T0832) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy 3 hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť jednorazovej perorálnej dávky tablety baloxavir-marboxilu v porovnaní s placebom a s oseltamivirom u dospelých a dospievajúcich pacientov (vo veku ≥ 12 rokov) s nekomplikovanou chrípkou, ktorí mali aspoň jeden hostiteľský faktor predisponujúci na vznik komplikácií. Pacienti boli randomizovaní na podanie jednorazovej perorálnej dávky baloxavir-marboxilu (podľa telesnej hmotnosti tak, ako v Capstone 1), oseltamiviru v dávke 75 mg dvakrát denne počas 5 dní, alebo placeba. Dávka bola podaná do 48 hodín od nástupu prvých príznakov.

Z celkovo 2 184 pacientov bolo 59 vo veku ≥ 12 rokov až ≤ 17 rokov, 446 bolo vo veku ≥ 65 rokov až ≤ 74 rokov, 142 bolo vo veku ≥ 75 rokov až ≤ 84 rokov a 14 bolo vo veku ≥ 85 rokov. Prevládajúce vírusy chrípky v tejto štúdiu boli podtyp A/H3 (46,9 % až 48,8 %) a vírus chrípky typu B (38,3 % až 43,5 %). Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti bol čas do zlepšenia príznakov chrípky (kašeľ, bolesť hrdla, bolesť hlavy, kongescia nosovej sliznice, horúčka alebo triaška, bolesť svalov alebo kĺbov a únava) (*time to improvement of influenza symptoms*, TTIS). Baloxavir-marboxil v porovnaní s placebom spôsobil štatisticky významné skrátenie TTIS (tabuľka 5).

Tabuľka 5. Capstone 2: Čas do zlepšenia príznakov chrípky (baloxavir-marboxil vs placebo), ITTI populácia

Čas do zlepšenia príznakov chrípky (medián [hodiny])			
Baloxavir-marboxil 40/80 mg (95 % IS) N = 385	Placebo (95 % IS) N = 385	Rozdiel medzi baloxavir-marboxilom a placebom (95 % IS pre rozdiel)	P-hodnota
73,2 (67,2; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Keď bola skupina s baloxavir-marboxilom porovnaná so skupinou s oseltamivirom, nezistil sa žiadny štatisticky významný rozdiel v TTIS (73,2 hod. vs 81,0 hod. v uvedenom poradí).

Medián (95 % IS) TTIS u pacientov, ktorí boli symptomatickí počas > 0 až ≤ 24 hodín, bol 68,6 (62,4; 78,8) hodiny v skupine s baloxavir-marboxilom a 99,1 (79,1; 112,6) hodiny v skupine s placebom, a u pacientov, ktorí boli symptomatickí počas > 24 až ≤ 48 hodín, bol 79,4 (67,9; 96,3) hodiny v skupine s baloxavir-marboxilom a 106,7 (92,7; 125,4) hodiny v skupine s placebom.

U pacientov infikovaných vírusom typu A/H3 bol medián TTIS kratší v skupine s baloxavir-marboxilom v porovnaní so skupinou s placebom, ale nie v porovnaní so skupinou s oseltamivirom (pozri tabuľku 6). V podskupine pacientov infikovaných vírusom typu B bol medián TTIS kratší v skupine s baloxavir-marboxilom v porovnaní so skupinou s placebom, aj so skupinou s oseltamivirom (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6. Čas do zlepšenia príznakov podľa podtypu vírusu chrípky, ITTI populácia

Čas do zlepšenia príznakov (hodiny), medián [95 % IS]			
Vírus	Baloxavir-marboxil	Placebo	Oseltamivir
A/H3	75,4 [62,4; 91,6] N = 180	100,4 [88,4; 113,4] N = 185	68,2 [53,9; 81,0] N = 190
B	74,6 [67,4; 90,2] N = 166	100,6 [82,8; 115,8] N = 167	101,6 [90,5; 114,9] N = 148

Medián času do odznenia horúčky bol 30,8 hodiny (95 % IS: 28,2; 35,4) v skupine s baloxavir-marboxilom v porovnaní s 50,7 hodiny (95 % IS: 44,6; 58,8) v skupine s placebom. Nepozorovali sa zreteľné rozdiely medzi skupinou s baloxavir-marboxilom a skupinou s oseltamivirom.

Celkový výskyt komplikácií súvisiacich s chrípkou (úmrtie, hospitalizácia, sinusitída, otitis media, bronchitída a/alebo pneumónia) bol 2,8 % (11/388 pacientov) v skupine s baloxavir-marboxilom v porovnaní s 10,4 % (40/386 pacientov) v skupine s placebom. Nižší celkový výskyt komplikácií súvisiacich s chrípkou v skupine s baloxavir-marboxilom v porovnaní so skupinou s placebom bol podmienený hlavne nižším výskytom bronchitídy (1,8 % vs 6,0 % v uvedenom poradí) a sinusitídy (0,3 % vs 2,1 % v uvedenom poradí).

Pediatrickí pacienti (vo veku 1 až < 12 rokov)

Ministone-2 (CP40563) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická, aktívnou látkou kontrovaná štúdia usporiadaná tak, aby vyhodnotila bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetiku jednorazovej perorálnej dávky granulátu na perorálnu suspenziu baloxavir-marboxilu v porovnaní s oseltamivirom u inak zdravých pediatrických pacientov (vo veku 1 až < 12 rokov) s príznakmi podobnými chrípke.

Celkovo 173 pacientov bolo randomizovaných v pomere 2:1 na podanie jednorazovej perorálnej dávky baloxavir-marboxilu stanovenej podľa telesnej hmotnosti (2 mg/kg pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 20 kg alebo 40 mg pre pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 20 kg), alebo na podávanie oseltamiviru (dávka stanovenej podľa telesnej hmotnosti) počas 5 dní. Pacienti mohli dostávať paracetamol podľa potreby. Do štúdie boli zahrnutí pacienti s hostiteľskými faktormi predisponujúcimi na vznik komplikácií (14 % (25/173)). Prevládajúcim kmeňom vírusu chrípky v tejto štúdií bol podtyp A/H3. Primárnym cieľom bolo porovnať bezpečnosť jednorazovej dávky baloxavir-marboxilu s oseltamivirom podávaným dvakrát denne počas 5 dní. Sekundárnym cieľom bolo porovnať účinnosť baloxavir-marboxilu s oseltamivirom na základe cieľových ukazovateľov účinnosti zahŕňajúcich čas do zmiernenia prejavov a príznakov chrípky (kašeľ a nosové príznaky, čas do návratu k normálnemu zdraviu a aktivite a dĺžka trvania horúčky).

Čas do zmiernenia prejavov a príznakov chrípky bol porovnateľný medzi skupinou s baloxavir-marboxilom (medián 138,1 hodiny [95 % IS: 116,6; 163,2]) a skupinou s oseltamivirom (medián 150 hodín [95 % IS: 115,0; 165,7]) (pozri tabuľku 7).

Tabuľka 7. Čas do zmiernenia prejavov a príznakov chrípky, ITTI populácia

Čas do zmiernenia príznakov (medián [hodiny])	
Baloxavir-marboxil (95 % IS) N = 80	Oseltamivir (95 % IS) N = 43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Medián dĺžky trvania horúčky bol porovnateľný medzi skupinou s baloxavir-marboxilom (41,2 hodiny [95 % IS: 24,5; 45,7]) a skupinou s oseltamivirom (46,8 hodiny [95 % IS: 30,0; 53,5]).

Celkový výskyt komplikácií súvisiacich s chrípkou (úmrtie, hospitalizácia, pneumónia, bronchitída, sinusitída, otitis media, encefalitída/encefalopatia, febrilné kŕče, myozitída) bol 7,4 % (6/81 pacientov) v skupine s baloxavir-marboxilom a 7 % (3/43 pacientov) v skupine s oseltamivirom. Výskyt otitis media bol 3,7 % (3/81 pacientov) v skupine s baloxavir-marboxilom a 4,7 % (2/43 pacientov) v skupine s oseltamivirom. Sinusitída, pneumónia a bronchitída sa vyskytli u jedného pacienta v skupine s baloxavir-marboxilom a febrilné kŕče sa vyskytli u jedného pacienta v skupine s oseltamivirom.

Pediatrickí pacienti (vo veku < 1 rok)

Ministone-1 (CP40559) bola multicentrická, jednoramenná, otvorená štúdia s cieľom vyhodnotiť bezpečnosť, farmakokinetiku a účinnosť jednorazovej perorálnej dávky baloxavir-marboxilu u pediatrických pacientov (vo veku < 1 rok) s príznakmi podobnými chrípke. Najmladší zaradený pacient mal 3 týždne. Extrapolácia účinnosti pri veku < 1 rok bola založená na porovnávaní expozícií u dospelých a starších detí.

Celkovo 48 pacientov dostalo jednu perorálnu dávku baloxavir-marboxilu na základe telesnej hmotnosti a veku (2 mg/kg pre pacientov ≥ 3 mesiace (N = 39), 1 mg/kg pre pacientov ≥ 4 týždne až < 3 mesiace (N = 8) a 1 mg/kg pre pacientov < 4 týždne (N=1)). Prevládajúcim kmeňom vírusu chrípky v tejto štúdií bol podtyp A/H3. Primárnym cieľom bolo vyhodnotiť bezpečnosť a FK jednorazovej perorálnej dávky baloxavir-marboxilu. Sekundárnym cieľom bolo vyhodnotiť účinnosť baloxavir-marboxilu na základe cieľových ukazovateľov účinnosti vrátane času do zmiernenia prejavov a príznakov chrípky (kašeľ a nazálne príznaky, čas normalizácie zdravotného stavu a aktivity a trvanie horúčky). Neboli zistené žiadne nové bezpečnostné riziká.

Postexpozičná profylaxia chrípky

Blockstone (1719T0834) bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy 3 uskutočnená u 749 osôb v Japonsku s cieľom vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť jednorazovej perorálnej dávky tablety alebo jednorazovej perorálnej dávky granulátu baloxavir-marboxilu v porovnaní s placebom pri postexpozičnej profylaxii chrípky. Zaradené boli osoby žijúce v spoločnej domácnosti s „indexovými“ pacientmi infikovanými vírusom chrípky („indexový“ pacient = prvý zdokumentovaný prípad chrípky v danej domácnosti).

607 osôb vo veku ≥ 12 rokov a 142 osôb vo veku 1 až < 12 rokov dostalo buď baloxavir-marboxil v dávke podľa telesnej hmotnosti tak, ako v štúdiách zameraných na liečbu chrípky, alebo placebo. Väčšina osôb (73,0 %) bola zaradená do štúdie do 24 hodín od nástupu príznakov v skupine „indexových“ pacientov. Prevládajúcimi kmeňmi vírusov chrípky u „indexových“ pacientov boli podtyp A/H3 (48,6 %) a podtyp A/H1N1pdm (47,5 %), po ktorých nasledoval vírus chrípky typu B (0,7 %).

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti bol percentuálny podiel osôb, ktoré sa v domácnosti infikovali vírusom chrípky a u ktorých sa vyskytla horúčka a aspoň jeden respiračný príznak v období od 1. dňa do 10. dňa.

Zistilo sa štatisticky významné zníženie percentuálneho podielu osôb s laboratórne potvrdenou klinickou chrípkou, a to z 13,6 % v skupine s placebom na 1,9 % v skupine s baloxavir-marboxilom (pozri tabuľku 8).

Tabuľka 8. Percentuálny podiel osôb s vírusom chrípky, horúčkou a aspoň jedným respiračným príznakom (baloxavir vs placebo)

Percentuálny podiel osôb s vírusom chrípky, horúčkou a aspoň jedným respiračným príznakom (%), mITT populácia*			
Baloxavir-marboxil (95 % IS)	Placebo (95 % IS)	Upravený pomer rizík (95 % IS)	P-hodnota
N = 374 1,9 (0,8; 3,8)	N = 375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Percentuálny podiel osôb vo veku ≥ 12 rokov s vírusom chrípky, horúčkou a aspoň jedným respiračným príznakom (%)			
N = 303 1,3 (0,4; 3,3)	N = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Percentuálny podiel osôb vo veku 1 až < 12 rokov s vírusom chrípky, horúčkou a aspoň jedným respiračným príznakom (%)			
N = 71 4,2 (0,9; 11,9)	N = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

*mITT: modifikovaná populácia všetkých randomizovaných pacientov. mITT populácia zahŕňala všetky randomizované osoby, ktoré dostávali skúšaný liek a u ktorých boli v priebehu štúdie získané údaje týkajúce sa účinnosti medzi členmi domácností indexových pacientov infikovaných chrípkou. Populácia mITT bola analyzovaná ako randomizovaná.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa baloxavir-marboxil v rozsiahlej miere konvertoval na svoj aktívny metabolit baloxavir. Plazmatická koncentrácia baloxavir-marboxilu je veľmi nízka alebo pod hranicou kvantifikácie ($< 0,100$ ng/ml).

Farmakokinetické (*pharmacokinetic*, PK) parametre baloxaviru boli charakterizované u zdravých dospelých osôb a u pacientov s príznakmi podobnými chrípke. PK baloxaviru bola najlepšie opísaná pomocou populačného PK modelu s dvojkompartmentovým dispozičným modelom s absorpciou a elimináciou prvého rádu, ktorý zahŕňal sigmoidálny model E_{max} na kvantifikáciu dozrievania klírens s vekom u dojčiat. Zistilo sa, že telesná hmotnosť a rasa majú významný vplyv na PK.

U dospelých bola po jednorazovom podaní baloxavir-marboxilu v terapeutických dávkach odhadovaná priemerná hodnota AUC_{0-inf} baloxaviru 9 580 ng.h/ml u ázijskej populácie a 4 750 ng.h/ml u inej ako ázijskej populácie a odhadovaná priemerná hodnota jeho C_{max} bola 95,2 ng/ml a 62,4 ng/ml v uvedenom poradí.

Po jednorazovom perorálnom podaní 80 mg baloxavir-marboxilu nalačno je čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (T_{max}) približne 4 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť baloxaviru po perorálnom podaní baloxavir-marboxilu nebola stanovená.

Vplyv jedla

V štúdiu skúmajúcej vplyv jedla po podaní baloxavir-marboxilu v 40 mg dávke zdravým dobrovoľníkom sa po podaní s jedlom (s jedlom obsahujúcim približne 400 až 500 kcal vrátane 150 kcal pochádzajúcich z tukov) v porovnaní s podaním nalačno maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) baloxaviru znížila o 48 % (geometrický priemer (variačný koeficient - CV %) 67,6 (40,0) ng/ml v porovnaní so 130 (24,1) ng/ml) a jeho plocha pod krivkou (AUC_{0-inf}) sa znížila o 36 % (geometrický priemer (štandardná odchýlka - SD) 4 540 (38,8) ng.h/ml v porovnaní so 7 090 (19,6) ng.h/ml). V klinických štúdiách sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v účinnosti, keď sa baloxavir užil s jedlom v porovnaní s užitím bez jedla.

Distribúcia

V *in vitro* štúdiu sa preukázalo, že väzba baloxaviru na bielkoviny v ľudskom sére, hlavne na albumín, je 92,9 % až 93,9 %. Zdanlivý distribučný objem baloxaviru v terminálnej fáze eliminácie (V_z/F) po jednorazovom perorálnom podaní baloxavir-marboxilu je približne 1 180 l u osôb beloškého (kaukazského) pôvodu a 647 l u osôb japonského pôvodu. Odhady populačných PK parametrov boli 260 l pre zdanlivý distribučný objem v periférnom kompartmente (V_p/F) a 489 l a 735 l pre zdanlivý distribučný objem v centrálnom kompartmente (V_c/F) u ázijskej populácie a u inej ako ázijskej populácie v uvedenom poradí.

Biotransformácia

Baloxavir sa primárne metabolizuje prostredníctvom UGT1A3 za vzniku glukuronidu, s malým príspevom CYP3A4 za vzniku sulfoxidu.

Štúdie liekových interakcií

Na základe štúdií liekových interakcií (*drug-drug interaction*, DDI) v podmienkach *in vitro* a *in vivo* sa nepredpokladá, že baloxavir-marboxil a baloxavir inhibujú izoenzýmy z rodín CYP alebo UGT alebo že spôsobujú významnú indukciu enzýmov CYP.

Na základe *in vitro* štúdií s transportnými proteínmi a *in vivo* DDI štúdií sa neočakáva významná farmakokinetická interakcia medzi baloxavir-marboxilom alebo baloxavirom a liekmi, ktoré sú substrátmi nasledovných transportných proteínov: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 alebo MATE2K.

Vylučovanie

Po jednorazovom perorálnom podaní 40 mg [¹⁴C]-značeného baloxavir-marboxilu zodpovedal podiel celkovej izotopom značenej látky vylúčeney stolicou 80,1 % podanej dávky, pričom podiel v moči zodpovedal 14,7 % (vo forme baloxaviru sa močom vylúčilo 3,3 % podanej dávky a stolicou 48,7 % podanej dávky).

Eliminácia

V populačných PK analýzach bol odhadovaný zdanlivý perorálny klírens (CL/F) baloxaviru 5,47 l/h u ázijskej populácie a 11,02 l/h u inej ako ázijskej populácie.

Zdanlivý terminálny polčas eliminácie ($t_{1/2,z}$) baloxaviru po jednorazovom perorálnom podaní baloxavir-marboxilu je 79,1; 50,3 a 29,4 hodiny u dospelých, dospelievajúcich a pediatrických osôb beloškého (kaukazského) pôvodu v uvedenom poradí. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa zdanlivý perorálny klírens (CL/F) baloxaviru a jeho zdanlivý distribučný objem v centrálnom kompartmente (V_c/F) zvýšili s telesnou hmotnosťou s rôznymi exponentami, preto je polčas kratší u pacientov s nižšou telesnou hmotnosťou (t. j. kratší $t_{1/2}$ u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými (pozri tabuľku 9 a podčasť „Rasa“ uvedené nižšie)).

Tabuľka 9. Polčas baloxaviru podľa veku a rasy

	vek < 12 rokov		vek ≥ 12 rokov	
	Neázijsci	Ázijsci	Neázijsci	Ázijsci
$t_{1/2}$ (h) Priemer (SD)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

Linearita/nelinearita

Po jednorazovom perorálnom podaní baloxavir-marboxilu vykazuje baloxavir lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí dávky od 6 mg do 80 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Telesná hmotnosť

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy je telesná hmotnosť významným kovariantom pre farmakokinetiku baloxaviru, a to nezávisle od veku. Odporúčania na dávkovanie baloxavir-marboxilu sú založené na telesnej hmotnosti u dospelých aj pediatrických pacientov (pozri časť 4.2).

Pohlavie

V populačnej farmakokinetickej analýze sa nezistil klinicky významný vplyv pohlavia na farmakokinetiku baloxaviru. Nie je potrebná žiadna úprava dávky na základe pohlavia.

Rasa

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa zistilo, že okrem telesnej hmotnosti je rasa ďalším od veku nezávislým kovariantom ovplyvňujúcim CL/F a V_c/F baloxaviru; nie je však potrebná žiadna úprava dávky baloxavir-marboxilu na základe rasy.

Vek

V populačnej farmakokinetickej analýze, v ktorej boli použité údaje o plazmatických koncentráciách baloxaviru u osôb vo veku 1 až 85 rokov z klinických štúdií, nebol vek identifikovaný ako významný kovariant pre farmakokinetiku baloxaviru. V populačnej farmakokinetickej analýze zahŕňajúcej 57 pediatrických pacientov mladších ako 1 rok vek významne ovplyvnil CL/F baloxaviru; odhadovaný polčas dozrievania 38,3 týždňov. Nie je však potrebná žiadna úprava dávky baloxavir-marboxilu na základe veku.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje o baloxavire boli zozbierané u pacientov vo veku 3 týždne až < 12 rokov. Dávkovacia schéma upravená podľa telesnej hmotnosti (2 mg/kg pre telesnú hmotnosť až do 20 kg a 40 mg pre ≥ 20 kg) zaisťuje expozície baloxaviru podobné tým, ktoré sa dosiahnu po terapeutických dávkach baloxavir-marboxilu u dospelých (40 mg pre dospelých pacientov s telesnou hmotnosťou < 80 kg a 80 mg pre dospelých pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 80 kg) tak u ázijskej, ako aj u inej ako ázijskej populácie (pozri tabuľku 10).

Tabuľka 10. Priemerné (5. – 95. percentil) farmakokinetické parametre baloxaviru u iných ako ázijských pacientov vo veku 3 týždne a starších, ktorým bola podaná jednorazová perorálna dávka baloxavir-marboxilu

Veková skupina	Dávková skupina*	N	AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
22 - < 28 dní	1 mg/kg**	1	2 640 [NA; NA]****	66,9 [NA; NA]	8,71 [NA; NA]	5 [NA; NA]	23,4 [NA; NA]
28 dní - < 3 mesiace	1 mg/kg**	8	2 580 [864; 4 880]	57,1 [37,1; 80,4]	9,53 [1,3; 20,3]	6,5 [2; 13]	25,2 [13; 32,8]
3 mesiace - < 1 rok	2 mg/kg	37	5 670 [1 800; 11 900]	144 [48,8; 294]	18,4 [4,43; 41,5]	5,09 [2; 13]	22,9 [15,5; 30,3]
1 - < 2 roky	2 mg/kg	8	3 260 [1 670; 5 970]	95,5 [33,1; 215]	10,0 [2,02; 14,2]	3,56 [1,5; 7]	23 [11,6; 38,8]
2 - < 12 rokov	2 mg/kg	32	4 490 [765; 9 070]	116 [21,4; 272]	15,0 [3,06; 32,2]	3,94 [1,5; 7,5]	24,2 [17,4; 35,3]
	40 mg	64	4 650 [1 770; 9 130]	87,1 [31,1; 147]	19,1 [7,36; 39,2]	5,51 [2,5; 10,5]	33,8 [21,7; 52,4]
12 - < 18 rokov	40 mg	44	3 520 [1 230; 7 470]	52,7 [17,5; 94,3]	15,5 [5,76; 31,2]	4,32 [1,5; 7,5]	42,9 [32; 69]
	80 mg	13	6 600 [2 730; 11 600]	83,7 [43,9; 147]	29,6 [12,1; 51,7]	5,19 [1; 13]	50,7 [34,2; 64,5]
18 rokov a starší	40 mg	310	3 470 [1 440; 6 350]	47,4 [20,6; 86,2]	15,4 [6,36; 27,8]	4,67 [1,5; 10]	47,7 [31,2; 67,5]

Veková skupina	Dávková skupina*	N	AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
	80 mg	338	5 880 [2 270; 11 200]	73,4 [27,5; 141]	26,2 [10,7; 49,4]	5,19 [2; 11]	52,8 [33,6; 76,2]

* Dávkové skupiny sú založené na telesnej hmotnosti: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg - < 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

** Pre vekové kategórie, u ktorých sa FK po odporúčanej dávke baloxavir-marboxilu nepozorovala, sa na základe populačného FK modelovania predpokladá, že po dávke 2 mg/kg u detí vo veku 22 dní až 3 mesiace sa dosiahne podobná expozícia ako u dospelých a starších detí.

***NA: Nie je k dispozícii

Farmakokinetika baloxaviru u pediatrických pacientov vo veku < 3 týždne nebola stanovená.

Staršie osoby

Farmakokinetické údaje zozbierané u 181 pacientov vo veku ≥ 65 rokov ukazujú, že expozícia baloxaviru v plazme bola podobná ako u pacientov vo veku ≥ 12 až 64 rokov.

Porucha funkcie pečene

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike baloxaviru u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda A a B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) v porovnaní so zdravými kontrolnými osobami s normálnou funkciou pečene.

Farmakokinetika u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa nehodnotila (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku baloxavir-marboxilu alebo baloxaviru sa nehodnotil. Nepredpokladá sa, že porucha funkcie obličiek zmení elimináciu baloxavir-marboxilu alebo baloxaviru.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, akútnej toxicity a toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Predĺženie protrombínového času (*prothrombin time*, PT) a aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (*activated partial thromboplastin time*, APTT) sa pozorovalo u potkanov pri expozíciách, ktoré boli prinajmenšom rovné expozícii dosiahnutej u ľudí a stanovenej na základe AUC_{0-24hr}, a to za špecifických experimentálnych podmienok, t. j. keď boli nalačno alebo keď bola potrava buď autoklávovaná, alebo radiačne ošetrovaná, čo malo za následok stavu s obmedzeným príjmom/nedostatkom vitamínu K. Tieto účinky sa nepozorovali v štúdiách na opiciach trvajúcich až 4 týždne pri najvyššej testovanej dávke zodpovedajúcej 8-násobku expozície dosiahnutej u ľudí a stanovenej na základe AUC_{0-24hr}. Usudzuje sa, že tieto účinky majú obmedzený klinický význam.

Neuskutočnili sa štúdie karcinogenity baloxavir-marboxilu.

Prekursor liečiva („prodrug“) baloxavir-marboxil a jeho aktívna forma baloxavir sa nepovažujú za genotoxické, pretože mali negatívne výsledky v bakteriálnom teste reverzných mutácií, v mikronukleovom teste na kultivovaných cicavčích bunkách a pretože baloxavir-marboxil mal negatívny výsledok v *in vivo* mikronukleovom teste na hlodavcoch.

Baloxavir-marboxil nemal žiadne účinky na fertilitu, keď bol perorálne podávaný potkaním samcom a samiciam v dávkach, pri ktorých sa dosiahla expozícia zodpovedajúca 5-násobku expozície dosiahnutej u ľudí a stanovenej na základe AUC_{0-24hr}.

Baloxavir-marboxil nespôsobil malformácie pri potkanoch ani pri králikoch.

V štúdiu embryu-fetálneho vývinu, v ktorej bol baloxavir-marboxil denne perorálne podávaný potkanom od 6. do 17. dňa gestácie, sa nezistili žiadne prejavy toxicity u zvieracích matiek ani u plodov, keď sa podával až do najvyššej testovanej dávky, pri ktorej sa dosiahla expozícia zodpovedajúca 5-násobku expozície dosiahnutej u ľudí a stanovenej na základe AUC_{0-24hr} .

U králikov spôsobila dávka, pri ktorej sa dosiahla expozícia zodpovedajúca 14-násobku expozície dosiahnutej u ľudí po podaní maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí (*maximum human recommended dose*, MHRD) a stanovenej na základe AUC_{0-24hr} , toxicitu u zvieracích matiek, ktorá viedla k potratom a k významnému zvýšeniu výskytu plodov s odchýlkou skeletu (krčné rebro). Odchýlky skeletu sa reabsorbovali počas procesu rastu priľahlého krčného stavca. Dávka, pri ktorej sa dosiahla expozícia zodpovedajúca 6-násobku expozície dosiahnutej u ľudí a stanovenej na základe AUC_{0-24hr} nespôsobila u králikov žiadne nežiaduce účinky.

V štúdiu prenatálneho a postnatálneho vývinu vykonanej na potkanoch sa nepreukázali žiadne nežiaduce nálezy súvisiace s baloxavir-marboxilom u zvieracích matiek a mláďat až do najvyššej testovanej dávky, pri ktorej sa dosiahla expozícia zodpovedajúca 5-násobku expozície dosiahnutej u ľudí a stanovenej na základe AUC_{0-24hr} .

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E551)
hypromelóza (E464)
maltitol (E965)
manitol (E421)
povidón K25 (E1201)
chlorid sodný
jahodová príchuť (vrátane propylénglykolu)
sukralóza (E955)
mastenec (E553b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Xofluza 10 mg, 30 mg a 40 mg granulát sa dodáva vo vreckách z laminovanej fólie (polyetylén tereftalát/hliník/polyetylén) v škatuľkách.

Každá škatuľka obsahuje 1 (30 mg alebo 40 mg) alebo 2 (10 mg) vrecká.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Zabráňte kontaktu s kožou.

Xofluza granulát sa má užiť/podať ihneď po zmiešaní s pitnou vodou.

Príprava perorálnej suspenzie, 2 mg/ml (pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 9 kg)

Prípravu a podanie musí vykonať zdravotnícky pracovník.

Na prípravu a podanie je najlepšie použiť sklenenú fľašku (napr. 50 ml), vhodný vtláčací adaptér na fľašku a striekačku.

1. Pre 2 mg/kg dávku použite iba 40 mg granulát (uvedené množstvo predstavuje obsah liečiva) vo vrecku.
2. Poklepkajte po vrecku, aby sa granulát presunul na jednu stranu vrecka.
3. Otvorte vrecko a vysypte granulát do fľašky. Poklepkajte po vrecku, aby sa zaistilo vysypanie všetkého granulátu.
4. Rekonštituuajte granulát s odmeranými 18,5 ml pitnej vody.
5. Fľaškou netraste.
6. Jemne zakrúžte suspenziou, aby sa zaistilo rovnomerné suspendovanie granulátu.
7. Odmerajte správny objem suspenzie pomocou perorálnej striekačky (perorálne podanie) alebo enterálnej striekačky (enterálne podanie) a ihneď podajte. Má sa podať 1 ml suspenzie na kg (telesnej hmotnosti), napr. dieťa s telesnou hmotnosťou 8 kg má dostať 8 ml suspenzie. Ak sa suspenzia nepoužije do 10 hodín po rekonštitúcii, zlikvidujte ju.

Keď sa suspenzia pripraví na podanie a podá sa správny objem, nemôže sa znovu použiť. Zvyšná suspenzia sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Príprava granulátu (pre pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 9 kg)

Príprava a podanie, ktoré má vykonať pacient alebo opatrovateľ.

1. Poklepkajte po vrecku, aby sa granulát presunul na jednu stranu vrecka. Môžu byť potrebné dve vrecká v závislosti od dávky (pozri tabuľku 1).
 - 1a. Pre 20 mg dávku použite dve 10 mg vrecká podľa pokynov uvedených nižšie. Liek z vreciek pripravte a užite naraz.
 - 1b. Pre 80 mg dávku použite dve 40 mg vrecká. Liek z vreciek pripravte a užite samostatne. Postupujte podľa 2. - 8. kroku, aby ste užili liek z prvého vrecka, potom zopakujte 2. - 8. krok, aby ste užili liek z druhého vrecka.
2. Otvorte vrecko (vrecká) a vysypte granulát do malého pohára obsahujúceho malé množstvo pitnej vody (t. j. jednu polievkovú lyžicu, približne 15 - 20 ml).
3. Poklepkajte po vrecku (vreckách), aby sa zaistilo vysypanie všetkého granulátu.
4. Jemne krúžte pohárom 1 minútu alebo kým sa granulát úplne rozpustí.
5. Ihneď vypite.
6. Znovu naplňte pohár približne 15 - 20 ml pitnej vody a krúžte ním, aby ste získali všetok zvyšný granulát.
7. Ihneď vypite.
8. Zopakujte 6. a 7. krok ešte raz, ak v pohári stále zostáva zvyšný granulát.

Úplné údaje o príprave a podávaní Xofluzy granulátu nájdete v návode na použitie, ktorý je pribalený v škatuľke.

Veľkosť a rozmery enterálnej výživovej sondy skontrolujte v návode na použitie od výrobcu.

Na podanie cez enterálne výživové sondy natiahnite granulát zmiešaný s vodou enterálnou striekačkou. Pred a po enterálnom podaní sa má sonda prepláchnuť s 1 ml vody.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 7. januára 2021
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. novembra 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Xofluza 20 mg filmom obalené tablety
baloxavir-marboxil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg baloxavir-marboxilu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

2 filmom obalené tablety

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na perorálne použitie
Užite obidve tablety ako jednorazovú dávku

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1500/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xofluza 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Xofluza 20 mg filmom obalené tablety
baloxavir-marboxil

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Roche Registration GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Xofluza 40 mg filmom obalené tablety
baloxavir-marboxil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg baloxavir-marboxilu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

2 filmom obalené tablety

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na perorálne použitie
Užite obidve tablety ako jednorazovú dávku

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1500/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xofluza 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Xofluza 40 mg filmom obalené tablety
baloxavir-marboxil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg baloxavir-marboxilu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1500/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xofluza 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Xofluza 40 mg filmom obalené tablety
baloxavir-marboxil

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Roche Registration GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Xofluza 80 mg filmom obalené tablety
baloxavir-marboxil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg baloxavir-marboxilu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1500/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xofluza 80 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Xofluza 80 mg filmom obalené tablety
baloxavir-marboxil

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Roche Registration GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Xofluza 2 mg/ml granulát na perorálnu suspenziu
baloxavir-marboxil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 fľaška obsahuje 40 mg baloxavir-marboxilu.
Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 2 mg baloxavir-marboxilu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj sodík a maltitol.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát na perorálnu suspenziu
1 fľaška
Balenie obsahuje aj: 1 odmerný pohárik, 1 vtláčací adaptér na fľašku, 2 perorálne striekačky (3 ml a 10 ml)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na perorálne alebo enterálne použitie po rekonštitúcii

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Zabráňte kontaktu s kožou

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.
Po rekonštitúcii: Fľaškou netraste. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C a použite do 10 hodín.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Ak sa suspenzia nepodá do 10 hodín po rekonštitúcii, zlikvidujte ju

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1500/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

xofluza 2 mg/ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK FĽAŠKY**

1. NÁZOV LIEKU

Xofluza 2 mg/ml granulát na perorálnu suspenziu
baloxavir-marboxil

2. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na perorálne alebo enterálne použitie po rekonštitúcii

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Zlikvidujte po (hh:mm)

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

Obsahuje 40 mg baloxavir-marboxilu.

6. INÉ

Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou

Po rekonštitúcii: Fľaškou netraste. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C a použite do 10 hodín

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Xofluza 10 mg granulát vo vrecku
baloxavir-marboxil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 vrecko obsahuje 10 mg baloxavir-marboxilu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj maltitol.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku
2 vrecká

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na perorálne alebo enterálne použitie po zmiešaní s vodou

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Zabráňte kontaktu granulátu (a tekutiny po zmiešaní) s vašou kožou.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1500/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xofluza 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
VRECKO**

1. NÁZOV LIEKU

Xofluza 10 mg granulát vo vrecku
baloxavir-marboxil
Perorálne použitie

2. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Xofluza 30 mg granulát vo vrecku
baloxavir-marboxil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 vrecko obsahuje 30 mg baloxavir-marboxilu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj maltitol.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku
1 vrecko

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na perorálne alebo enterálne použitie po zmiešaní s vodou

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Zabráňte kontaktu granulátu (a tekutiny po zmiešaní) s vašou kožou.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1500/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xofluza 30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
VRECÚŠKO**

1. NÁZOV LIEKU

Xofluza 30 mg granulát vo vrecku
baloxavir-marboxil
Perorálne použitie

2. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Xofluza 40 mg granulát vo vrecku
baloxavir-marboxil

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 vrecúško obsahuje 40 mg baloxavir-marboxilu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj sodík a maltitol .
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku
1 vrecúško

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na perorálne alebo enterálne použitie po zmiešaní s vodou

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Zabráňte kontaktu granulátu (a tekutiny po zmiešaní) s vašou kožou.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1500/008

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

xofluza 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
VRECKO**

1. NÁZOV LIEKU

Xofluza 40 mg granulát vo vrecku
baloxavir-marboxil
Perorálne použitie

2. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Xofluza 20 mg filmom obalené tablety

Xofluza 40 mg filmom obalené tablety

baloxavir-marboxil

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Xofluza a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xofluzu
3. Ako užívať Xofluzu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Xofluzu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Xofluza a na čo sa používa

Čo je Xofluza

Xofluza obsahuje baloxavir-marboxil. Je to typ protívirusového lieku nazývaný „inhibitor cap-dependentnej endonukleázy“.

Xofluza sa používa na liečbu a prevenciu chrípky. Tento liek zabraňuje tomu, aby sa vírus chrípky šíril v tele a pomáha skrátiť čas potrebný na zotavenie sa z príznakov.

Na čo sa Xofluza používa

- Xofluza sa používa na liečbu chrípky u pacientov vo veku 3 týždne a starších, u ktorých sa príznaky chrípky objavili pred menej ako 48 hodinami.
- Xofluza sa používa na prevenciu chrípky u jedincov vo veku 3 týždne a starších, ktorí boli v blízkom kontakte s osobou, o ktorej je známe, alebo u ktorej je podozrenie, že má chrípku.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xofluzu

Neužívajte Xofluzu, ak:

- ste alergický na baloxavir-marboxil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako začnete užívať Xofluzu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Dojčatá a deti

Tento liek nepodávajte deťom mladším ako 3 týždne. Dôvodom je, že účinky Xofluzy v tejto vekovej skupine nie sú známe.

Iné lieky a Xofluza

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Xofluzu neužívajte s:

- laxatívami (preháňadlá), antacidami (lieky znižujúce množstvo kyseliny, ktorá sa vytvára v žalúdku) alebo s perorálnymi (ústami užívanými) výživovými doplnkami obsahujúcimi železo, zinok, selén, vápnik alebo horčík

Vyššie uvedené lieky môžu znížiť účinok Xofluzy.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa použitiu Xofluzy. Poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom pred užitím tohto lieku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že Xofluza zmení vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Xofluza obsahuje laktózu

Xofluza obsahuje laktózu (typ cukru). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Xofluza obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Xofluzu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Kedy užívať Xofluzu

Na liečbu chrípky užite Xofluzu ako jednorazovú dávku čo najskôr, a to do 48 hodín od objavenia sa vašich príznakov chrípky.

Na prevenciu chrípky užite Xofluzu ako jednorazovú dávku čo najskôr, a to do 48 hodín po blízkom kontakte s nakazenou osobou.

Aké množstvo Xofluzy sa užíva

Vaša dávka Xofluzy závisí od vašej telesnej hmotnosti. Váš lekár alebo lekárnik vám povie, aké množstvo máte užiť.

Vaša telesná hmotnosť	Dávka Xofluzy
< 20 kg	Pozrite si informácie o predpisovaní lieku Xofluza granulát na perorálnu suspenziu
≥ 20 kg až < 80 kg	Jednorazová 40 mg dávka užitá ako - 2 x 20 mg tablety
80 kg alebo viac	Jednorazová 80 mg dávka užitá ako - 2 x 40 mg tablety

Xofluza sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla (t. j. na prázdny žalúdok alebo po jedle). Užite obidve tablety a zapite ich malým množstvom vody.

Ak užijete viac Xofluzy, ako máte

Ak náhodne užijete viac tohto lieku, ako máte, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Ak zabudnete užiť Xofluzu

Ak zabudnete užiť časť vašej dávky alebo celú dávku, užite ju čo najskôr.

Na liečbu chrípky sa má Xofluza užiť do 48 hodín od objavenia sa vašich príznakov chrípky.

Na prevenciu chrípky sa má Xofluza užiť do 48 hodín po blízkom kontakte s osobou, o ktorej je známe, alebo u ktorej je podozrenie, že má chrípku.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Dospelí, dospelievajúci a deti

Ihneď vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledovných závažných vedľajších účinkov:

- Závažná alergická reakcia (anafylaxia) s prejavmi ako opuch tváre alebo kože, svrbivé vyrážky, nízky krvný tlak a dýchacie ťažkosti

Častota výskytu týchto vedľajších účinkov sa nedá odhadnúť z dostupných údajov.

Ďalšie možné vedľajšie účinky:

Nasledovné vedľajšie účinky sú **časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Hnačka a vracanie

Nasledovný vedľajší účinok je **menej častý** (môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Svrbivá vyrážka

Deti (3 týždne až < 12 rokov)

Nasledovné vedľajšie účinky sú **časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Hnačka, vyrážka a vracanie

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Xofluza

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a na škatuľke po “EXP”. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.


Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Xofluza obsahuje

- Liečivo je baloxavir-marboxil.
- Každá 20 mg filmom obalená tableta obsahuje 20 mg baloxavir-marboxilu. Každá 40 mg filmom obalená tableta obsahuje 40 mg baloxavir-marboxilu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy (pozri časť 2 „Xofluza obsahuje laktózu“), sodná soľ kroskarmelózy ((E468), pozri časť 2 „Xofluza obsahuje sodík“), povidón (K25) (E1201), mikrokryštalická celulóza (E460), stearyl-fumarát sodný v jadre tablety a hypromelóza (E464), mastenec (E553b) a oxid titaničitý (E171) v obale tablety.

Ako vyzerá Xofluza a obsah balenia

Xofluza 20 mg tablety sú biele až svetložlté, podlhovasté, filmom obalené tablety, ktoré majú vyrazené „ 772“ na jednej strane a „20“ na druhej strane.

Xofluza 20 mg filmom obalené tablety sú dostupné v blistrovom balení s 2 tabletami.

Xofluza 40 mg tablety sú biele až svetložlté, podlhovasté, filmom obalené tablety, ktoré majú na jednej strane vyrazené „BXM40“.

Xofluza 40 mg filmom obalené tablety sú dostupné v blistrovom balení s 2 tabletami.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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 5444

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Xofluza 40 mg filmom obalené tablety

Xofluza 80 mg filmom obalené tablety

baloxavir-marboxil

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Xofluza a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xofluzu
3. Ako užívať Xofluzu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Xofluzu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Xofluza a na čo sa používa

Čo je Xofluza

Xofluza obsahuje baloxavir-marboxil. Je to typ protívirusového lieku nazývaný „inhibitor cap-dependentnej endonukleázy“.

Xofluza sa používa na liečbu a prevenciu chrípky. Tento liek zabraňuje tomu, aby sa vírus chrípky šíril v tele a pomáha skrátiť čas potrebný na zotavenie sa z príznakov.

Na čo sa Xofluza používa

- Xofluza sa používa na liečbu chrípky u pacientov vo veku 3 týždne a starších, u ktorých sa príznaky chrípky objavili pred menej ako 48 hodinami.
- Xofluza sa používa na prevenciu chrípky u jedincov vo veku 3 týždne a starších, ktorí boli v blízkom kontakte s osobou, o ktorej je známe, alebo u ktorej je podozrenie, že má chrípku.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xofluzu

Neužívajte Xofluzu, ak:

- ste alergický na baloxavir-marboxil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako začnete užívať Xofluzu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Dojčatá a deti

Tento liek nepodávajte deťom mladším ako 3 týždne. Dôvodom je, že účinky Xofluzy v tejto vekovej skupine nie sú známe.

Iné lieky a Xofluza

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Xofluza neužívajte s:

- laxatívami (preháňadlá), antacidami (lieky znižujúce množstvo kyseliny, ktorá sa vytvára v žalúdku) alebo s perorálnymi (ústami užívanými) výživovými doplnkami obsahujúcimi železo, zinok, selén, vápnik alebo horčík

Vyššie uvedené lieky môžu znížiť účinok Xofluzy.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa použitiu Xofluzy. Poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom pred užitím tohto lieku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že Xofluza zmení vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Xofluza obsahuje laktózu

Xofluza obsahuje laktózu (typ cukru). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Xofluza obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Xofluzu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Kedy užívať Xofluzu

Na liečbu chrípky užite Xofluzu ako jednorazovú dávku čo najskôr, a to do 48 hodín od objavenia sa vašich príznakov chrípky.

Na prevenciu chrípky užite Xofluzu ako jednorazovú dávku čo najskôr, a to do 48 hodín po blízkom kontakte s nakazenou osobou.

Aké množstvo Xofluzy sa užíva

Vaša dávka Xofluzy závisí od vašej telesnej hmotnosti. Váš lekár alebo lekárnik vám povie, aké množstvo máte užiť.

Vaša telesná hmotnosť	Dávka Xofluzy
< 20 kg	Pozrite si informácie o predpisovaní lieku Xofluza granulát na perorálnu suspenziu
≥ 20 kg až < 80 kg	Jednorazová 40 mg dávka užitá ako - 1 x 40 mg tableta
80 kg alebo viac	Jednorazová 80 mg dávka užitá ako - 1 x 80 mg tableta

Xofluza sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla (t. j. na prázdny žalúdok alebo po jedle). Užite tabletu a zapite ju malým množstvom vody.

Ak užijete viac Xofluzy, ako máte

Ak náhodne užijete viac tohto lieku, ako máte, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Ak zabudnete užiť Xofluzu

Ak zabudnete užiť vašu dávku, užite ju čo najskôr.

Na liečbu chrípky sa má Xofluza užiť do 48 hodín od objavenia sa vašich príznakov chrípky.

Na prevenciu chrípky sa má Xofluza užiť do 48 hodín po blízkom kontakte s osobou, o ktorej je známe, alebo u ktorej je podozrenie, že má chrípku.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Dospelí, dospelievajúci a deti

Ihneď vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledovných závažných vedľajších účinkov:

- Závažná alergická reakcia (anafylaxia) s prejavmi ako opuch tváre alebo kože, svrbivé vyrážky, nízky krvný tlak a dýchacie ťažkosti

Častota výskytu týchto vedľajších účinkov sa nedá odhadnúť z dostupných údajov.

Ďalšie možné vedľajšie účinky:

Nasledovné vedľajšie účinky sú **časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Hnačka a vracanie

Nasledovný vedľajší účinok je **menej častý** (môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Svrbivá vyrážka

Deti (3 týždne až < 12 rokov)

Nasledovné vedľajšie účinky sú **časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Hnačka, vyrážka a vracanie

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Xofluza

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a na škatuľke po “EXP”. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Xofluza obsahuje

- Liečivo je baloxavir-marboxil.
- Každá 40 mg filmom obalená tableta obsahuje 40 mg baloxavir-marboxilu. Každá 80 mg filmom obalená tableta obsahuje 80 mg baloxavir-marboxilu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy (pozri časť 2 „Xofluza obsahuje laktózu“), sodná soľ kroskarmelózy ((E468), pozri časť 2 „Xofluza obsahuje sodík“), povidón (K25) (E1201), mikrokryštalická celulóza (E460), stearyl-fumarát sodný v jadre tablety a hypromelóza (E464), mastenec (E553b) a oxid titaničitý (E171) v obale tablety.

Ako vyzerá Xofluza a obsah balenia

Xofluza 40 mg tablety sú biele až svetložlté, podlhovasté, filmom obalené tablety, ktoré majú na jednej strane vyrazené „BXM40“.

Xofluza 40 mg filmom obalené tablety sú dostupné v blistrovom balení s 1 tabletou.

Xofluza 80 mg tablety sú biele až svetložlté, podlhovasté, filmom obalené tablety, ktoré majú na jednej strane vyrazené „BXM80“.

Xofluza 80 mg filmom obalené tablety sú dostupné v blistrovom balení s 1 tabletou.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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 5444

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Xofluza 2 mg/ml granulát na perorálnu suspenziu baloxavir-marboxil

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Informácie v tejto písomnej informácii sú určené pre vás alebo pre osobu, o ktorú sa staráte – ale v tejto písomnej informácii sa používa iba oslovenie „vy“.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Xofluza a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xofluzu
3. Ako užívať Xofluzu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Xofluzu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Xofluza a na čo sa používa

Čo je Xofluza

Xofluza obsahuje baloxavir-marboxil. Je to typ protívírusového lieku nazývaný „inhibitor cap-dependentnej endonukleázy“.

Xofluza sa používa na liečbu a prevenciu chrípky. Tento liek zabraňuje tomu, aby sa vírus chrípky šíril v tele a pomáha skrátiť čas potrebný na zotavenie sa z príznakov.

Na čo sa Xofluza používa

- Xofluza sa používa na liečbu chrípky u pacientov vo veku 3 týždne a starších, u ktorých sa príznaky chrípky objavili pred menej ako 48 hodinami.
- Xofluza sa používa na prevenciu chrípky u jedincov vo veku 3 týždne a starších, ktorí boli v blízkom kontakte s osobou, o ktorej je známe, alebo u ktorej je podozrenie, že má chrípku.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xofluzu

Neužívajte Xofluzu, ak:

- ste alergický na baloxavir-marboxil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako začnete užívať Xofluzu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.

Dojčatá a deti

Tento liek nepodávajte deťom mladším ako 3 týždne. Dôvodom je, že účinky Xofluzy v tejto vekovej skupine nie sú známe.

Iné lieky a Xofluza

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Xofluzu neužívajte s:

- laxatívami (preháňadlá), antacidami (lieky znižujúce množstvo kyseliny, ktorá sa vytvára v žalúdku) alebo s perorálnymi (ústami užívanými) výživovými doplnkami obsahujúcimi železo, zinok, selén, vápnik alebo horčík

Vyššie uvedené lieky môžu znížiť účinok Xofluzy.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa použitiu Xofluzy. Poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom pred užitím tohto lieku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že Xofluza zmení vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Xofluza obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 23,6 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každých 20 ml perorálnej suspenzie. To sa rovná 1,2 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Xofluza obsahuje maltitol

Tento liek obsahuje 700 mg maltitolu v každých 20 ml perorálnej suspenzie. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Xofluzu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zabráňte kontaktu s kožou.

Kedy užívať Xofluzu

Na liečbu chrípky užite Xofluzu ako jednorazovú dávku čo najskôr, a to do 48 hodín od objavenia sa vašich príznakov chrípky.

Na prevenciu chrípky užite Xofluzu ako jednorazovú dávku čo najskôr, a to do 48 hodín po blízkom kontakte s nakazenou osobou.

Aké množstvo Xofluzy sa užíva

Dávka Xofluzy závisí od vašej telesnej hmotnosti. Váš lekár alebo lekárnik vám povie, aké množstvo máte užiť.

Telesná hmotnosť pacienta	Objem perorálnej suspenzie po rekonštitúcii
Menej ako 20 kg	1 ml na kg (telesnej hmotnosti)
20 kg až < 80 kg	20 ml (z jednej fľašky)
80 kg a viac	40 ml (z dvoch fľašiek)

Xofluz sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla (t. j. na prázdny žalúdok alebo po jedle). Granulát na perorálnu suspenziu finálna perorálna suspenzia sa nemajú miešať s jedlom. Akékoľvek miešanie mimo odporúčani je zodpovednosťou zdravotníckeho pracovníka alebo používateľa.

Xofluz sa môže podať cez výživovú sondu (hadičku). Dodržiavajte pokyny svojho lekára a/alebo lekárnik na podanie Xofluzy cez výživovú sondu.

Ak užijete viac Xofluzy, ako máte

Ak náhodne užijete viac tohto lieku, ako máte, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Ak zabudnete užiť Xofluzu

Ak zabudnete užiť časť vašej dávky alebo celú dávku, užite ju čo najskôr. Ak je granulát už rekonštituovaný, užite dávku do 10 hodín od prípravy rekonštituovanej suspenzie.

Na liečbu chrípky sa má Xofluz užiť do 48 hodín od objavenia sa vašich príznakov chrípky. Na prevenciu chrípky sa má Xofluz užiť do 48 hodín po blízkom kontakte s osobou, o ktorej je známe, alebo u ktorej je podozrenie, že má chrípku.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Dospelí, dospelievajúci a deti

Ihneď vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledovných závažných vedľajších účinkov:

- Závažná alergická reakcia (anafylaxia) s prejavmi ako opuch tváre alebo kože, svrbivé vyrážky, nízky krvný tlak a dýchacie ťažkosti

Častota výskytu týchto vedľajších účinkov sa nedá odhadnúť z dostupných údajov.

Ďalšie možné vedľajšie účinky:

Nasledovné vedľajšie účinky sú **časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Hnačka a vracanie

Nasledovný vedľajší účinok je **menej častý** (môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Svrživá vyrážka

Deti (3 týždne až < 12 rokov)

Nasledovné vedľajšie účinky sú **časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Hnačka, vyrážka a vracanie

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prilohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Xofluzu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na fľaške po “EXP”. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Pred rekonštitúciou: Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Po rekonštitúcii: Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C a použite do 10 hodín.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Xofluza obsahuje

- Liečivo je baloxavir-marboxil.
- Každá fľaška s granulátom na perorálnu suspenziu obsahuje 40 mg baloxavir-marboxilu.
- Ďalšie zložky sú oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E551), hypromelóza (E464), maltitol ((E965) pozri časť 2 „Xofluza obsahuje maltitol“), manitol (E421), povidón (K25) (E1201), chlorid sodný (pozri časť 2 „Xofluza obsahuje sodík“), jahodová príchuť (vrátane propylénglykolu), sukralóza (E955) a mastenec (E553b).

Ako vyzerá Xofluza a obsah balenia

- Xofluza granulát je žltý až svetložltý.
- Xofluza 2 mg/ml granulát na perorálnu suspenziu sa dodáva v jantárovo sfarbenej fľaške s bielym detským bezpečnostným skrutkovým uzáverom s poistným prstencom, ktorá obsahuje 40 mg granulátu na zmiešanie s 20 ml pitnej vody.
- Každá škatuľa obsahuje 1 fľašku, 1 vtláčací adaptér na fľašku (na pomoc pri odobratí rekonštituovanej perorálnej suspenzie Xofluzy do striekačky), 1 odmerný pohárik (na odmeranie 20 ml pitnej vody), jednu 3 ml perorálnu striekačku a jednu 10 ml perorálnu striekačku (na podanie správneho množstva lieku cez ústa). Na každej perorálnej striekačke sú vyznačené dieliky v mililitroch (ml) (pozri obrázky v *Návode na použitie*).

Podrobné údaje o tom, ako pripraviť perorálnu suspenziu a ako odmerať a užiť alebo podať liek, si prečítajte v *Návode na použitie*.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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 5444

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

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

Österreich

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Návod na použitie

Xofluza 2 mg/ml granulát na perorálnu suspenziu

baloxavir-marboxil



Prečítajte si tento celý návod na použitie pred zmiešaním (rekonštituovaním) a/alebo podaním Xofluzy.

Požiadajte svojho lekára a/alebo lekárnik, aby vám ukázal, ako používať Xofluzu. Informácie v tomto návode na použitie sú určené pre vás alebo pre osobu, o ktorú sa staráte, ale v tomto návode na použitie sa používa iba oslovenie „vy“.

Uchovávanie

- Pred rekonštitúciou: Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.
- Po rekonštitúcii: Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C a použite do 10 hodín.
- Ak bola Xofluza vystavená vyšším teplotám ako sú odporúčané teploty, musí sa zlikvidovať (pozri 15. krok).
- Xofluzu vždy uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Dôležité informácie

- Umyte si ruky pred použitím Xofluzy a po jej použití.
 - Ak suspenzia Xofluzy príde do kontaktu s vašou kožou alebo s akýmkoľvek inými povrchmi, umyte ich mydlom a vodou.
 - Pred použitím skontrolujte dátum expirácie a či liek nejaví známky poškodenia.
 - Ak ste dostali Xofluzu vo forme suspenzie, skontrolujte čas zmiešania a použite ju ihneď alebo do 10 hodín po zmiešaní.
 - Xofluza sa môže podať cez výživovú sondu (hadičku). Dodržiavajte pokyny svojho lekára a lekárnik na podanie Xofluzy cez výživovú sondu.
- × **Netraste** fľaškou s Xofluzou.

Dávkovanie Xofluzy

- Podaná dávka Xofluzy sa líši v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta.
 - Správnu dávku nájdete v tabuľke v 17. kroku.
 - Ak si stále nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
 - Perorálna suspenzia Xofluzy sa užíva ako jednorazová dávka.
 - **Podajte Xofluzu ihneď po zmiešaní.**
 - Ak okamžité použitie nie je možné, použite ju do 10 hodín po zmiešaní.
 - Po podaní sa musí zlikvidovať všetka nepoužitá suspenzia.
- × **Nepoužívajte** perorálnu suspenziu Xofluzy opakovane u ďalšej osoby.

1. ČASŤ: PREDTÝM AKO ZAČNETE



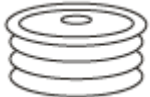
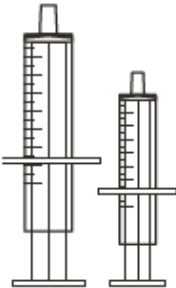
Skontrolujte formu vášho lieku

1. Skontrolujte, či lekárnik Xofluzu už zmiešal.
2. Pred použitím skontrolujte dátum expirácie a či liek nejaví známky poškodenia.

Podmienky na uchovávanie

- Granulát na perorálnu suspenziu (pred rekonštitúciou s vodou):
 - × Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.
- Rekonštituovaná perorálna suspenzia:
Použite ihneď po rekonštitúcii s pitnou vodou. Ak okamžité použitie nie je možné, rekonštituovaný liek sa môže uchovávať najviac 10 hodín (pri teplote neprevyšujúcej 30 °C).
- Xofluzu vždy uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Skontrolujte obsah škatule

	1 fľaška s Xofluzou
	1 odmerný pohárik
	1 vtláčací adaptér na fľašku
	2 perorálne striekačky: 3 ml a 10 ml

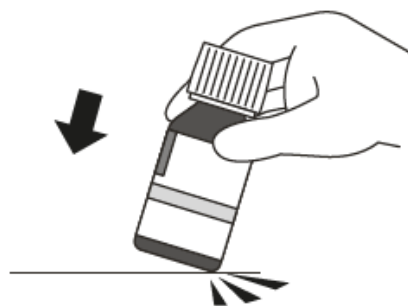
× **Nepoužívajte** liek, ak sa ktorákoľvek z poskytnutých pomôcok stratí alebo poškodí.

2. ČASŤ: PRÍPRAVA XOFLUZY

3. Ak váš lekárnik tento liek zmiešal a fľaška obsahuje tekutinu, prikróčte k čítaniu 3. ČASTI: DÁVKOVANIE. V opačnom prípade pokračujte v čítaní.
4. Umyte si ruky pred použitím Xofluzu a po jej použití.

Uvoľnite granulát a otvorte fľašku

5. Jemne poklepkajte spodnou časťou fľašky oproti tvrdému povrchu, aby sa granulát Xofluzy stal voľne sypkým.



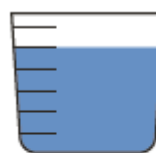
6. Fľašku otvorte tak, že uzáver potlačíte nadol a otočíte ho v smere zobrazenom šípkou.
- Uzáver budete potrebovať pri vírení suspenzie.



Pridajte 20 ml pitnej vody do granulátu

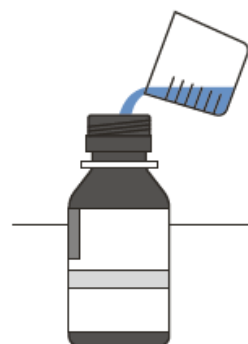
× **Nepriďavajte** vodu, ak je vo vnútri fľašky suspenzia, ktorú váš lekárnik už pripravil.

7. Opláchnite odmerný pohárik (súčasť balenia) pred jeho použitím.
8. Nalejte 20 ml pitnej vody izbovej teploty do odmerného pohárika. Skontrolujte, či máte v pohárikú presne 20 ml.



20 ml

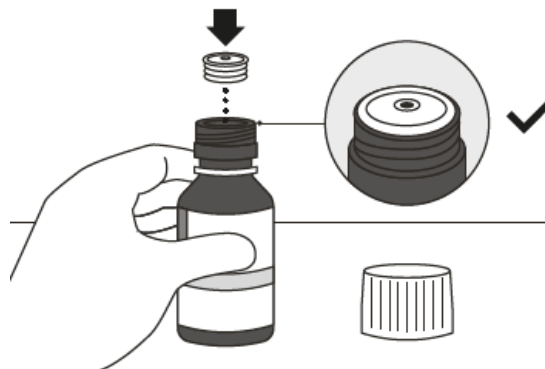
9. Nalejte vodu do fľašky.




× **Nepoužívajte** žiadne potraviny alebo tekutiny iné než pitná voda na prípravu perorálnej suspenzie Xofluzy.

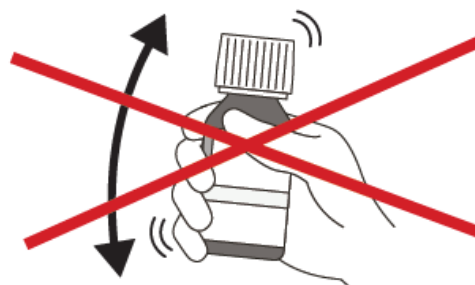
Zasuňte adaptér do hrdla fľašky

10. Držte fľašku jednou rukou na stole.
11. Zasuňte adaptér do hrdla fľašky a vtláčte ho do nej.
 - Adaptér na fľašku musí byť úplne vtláčený až po okraj ústia fľašky.



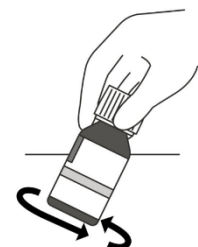
12. Naskrutkujte uzáver napevno späť na fľašku.

 **Netraste** fľaškou.
Trasením sa vytvára pena a môže spôsobiť podanie nesprávnej dávky.



13. Uchopte fľašku za uzáver a krúživým pohybom pomaly vírte jej obsah 1 minútu.

 **1 min**



14. Xofluzu uchovávajte pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 30 °C) a použite ihneď po zmiešaní. Ak okamžité použitie nie je možné, použite ju do 10 hodín po zmiešaní.

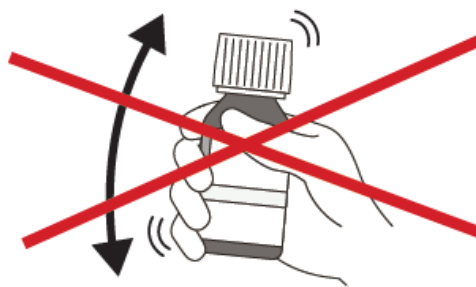
3. ČASŤ: DÁVKOVANIE XOFLUZY

15. Uistite sa, že Xofluza bola uchovávaná pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 30 °C) a že bola zmiešaná v predchádzajúcich 10 hodinách. V opačnom prípade ju nepoužite a kontaktujte svojho lekára alebo lekárnik.

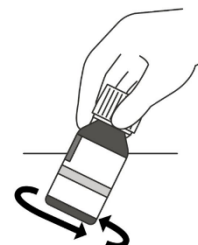


Netraste fľaškou.

Trasením sa vytvára pena a môže spôsobiť podanie nesprávnej dávky.



16. Uchopte fľašku za uzáver a krúživým pohybom pomaly vírte jej obsah 1 minútu.



Vyberte vhodnú perorálnu striekačku

17. Použite objem dávky, ktorý určil váš lekár alebo lekárnik, alebo zvolte objem dávky na základe telesnej hmotnosti (pozri tabuľku nižšie). Ak si nie ste istý, aký objem použiť, kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

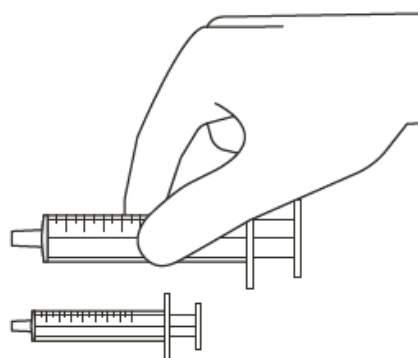
Telesná hmotnosť pacienta	Objem perorálnej suspenzie
Menej ako 20 kg	1 ml na kg telesnej hmotnosti
20 kg až < 80 kg	20 ml (z jednej fľašky)
80 kg a viac	40 ml (z dvoch fľašiek)

Napríklad: Dávka pre dieťa s telesnou hmotnosťou 12 kg je 12 ml perorálnej suspenzie Xofluzy.

18. Vyberte vhodnú perorálnu striekačku podľa objemu dávky.

- Ak je dávka vyššia ako 10 ml, liek budete musieť odobrať z fľašky dvakrát – s použitím veľkej striekačky.
- Ak je objem dávky pri druhom odobratí menší ako 3 ml, použijete na jej odobratie z fľašky malú striekačku.

Ak si nie ste istý, ktorú perorálnu striekačku máte vybrať, kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.



Napríklad: Pre 12 ml celú dávku odoberte 10 ml veľkou striekačkou a potom 2 ml malou striekačkou.

× **Nepreplňte** striekačky nad stupnicu s dielikmi. Podajte čiastkové dávky tak, že jednu striekačku použijete dvakrát alebo použijete dve striekačky.

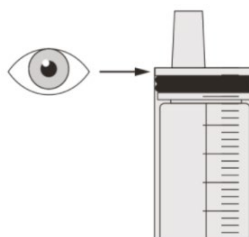
Otvorte fľašku

19. Fľašku otvorte tak, že uzáver potlačíte nadol a otočíte ho v smere zobrazenom šípkou.
- Uzáver si ponechajte na uzatvorenie fľašky po použití.

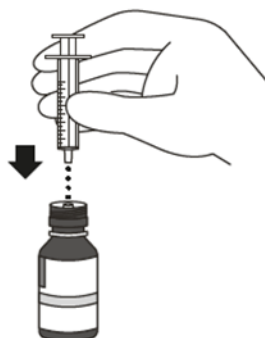


Zasuňte striekačku

20. Zatlačte piest perorálnej striekačky na doraz, aby ste z nej odstránili všetok vzduch.



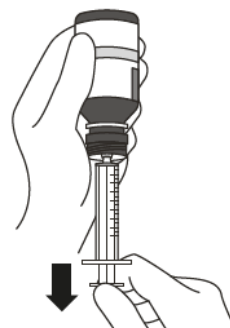
21. Nechajte fľašku na stole a zasunúť hrot striekačky do adaptéra na fľašku.



Odoberte suspenziu

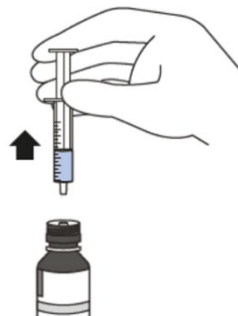
22. Striekačku naplňte tak, že fľašku so striekačkou opatrne prevrátite hore dnom.

23. Nechajte striekačku pevne zasunutú do adaptéra na fľašku, pomaly ťahajte piest späť, aby ste odobrali potrebné množstvo suspenzie – až kým horný okraj piesta nebude zarovno s ryskou na striekačke, ktorá zodpovedá potrebnej dávke.



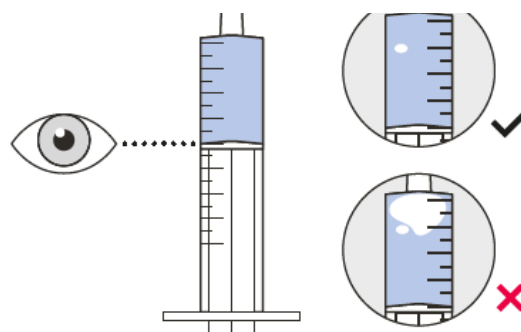
Vytiahnite striekačku

24. Pridržiavajte piest na mieste (lebo by sa mohol posunúť), prevráťte fľašku so striekačkou ústím nahor a položte ju na stôl.
25. Vytiahnite perorálnu striekačku z adaptéra na fľašku.



Skontrolujte objem v striekačke

26. S hrotom striekačky smerujúcim nahor skontrolujte, či:
 - ste odobrali správny objem,
 - v suspenzii nie sú veľké bubliny.



Poznámka: Ak ste neodobrali správny objem alebo ak sú v suspenzii veľké bubliny, znovu zasunúť striekačku do adaptéra na fľašku, vytlačte liek späť do fľašky a potom liek znovu odoberte (začnite 22. krokom).

× **Nepreplňte** striekačky nad stupnicu s dielikmi. Podajte čiastkové dávky tak, že jednu striekačku použijete dvakrát alebo použijete dve striekačky.

4. ČASŤ: PODANIE DÁVKY



Nepodávajte Xofluzu priamo do hrdla ani ju nepodávajte príliš rýchlo, pretože to môže spôsobiť dusenie.

27. Sedzte vzpriamene, aby ste predišli duseniu sa suspenziou.
28. Vložte perorálnu striekačku do úst tak, že hrot nasmerujete ku ktorémukol'vek lícu.



29. Pomaly zatlačte piest na doraz. Uistite sa, že je liek prehlnutý.

Poznámka: Keď je pre celú dávku potrebné liek odobrať viackrát, začnite znovu 20. krokom

5. ČASŤ: PO PODANÍ

30. Po podaní lieku môžete vypiť trochu vody.



31. Uzatvorte fľašku so zvyšnou suspenziou Xofluzy a vráťte ju do lekárne alebo ju odovzdajte na miestnom zbernom mieste.

Perorálnu (perorálne) striekačku (striekačky) zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.



32. Umyte si ruky.

× **Nelikvidujte** žiadny liek odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

× **Nepoužívajte** perorálnu suspenziu Xofluzy opakovane u inej osoby

Písomná informácia pre používateľa

Xofluza 10 mg granulát vo vrecku

Xofluza 30 mg granulát vo vrecku

Xofluza 40 mg granulát vo vrecku

baloxavir-marboxil

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Informácie v tejto písomnej informácii sú určené pre vás alebo pre osobu, o ktorú sa staráte – ale v tejto písomnej informácii sa používa iba oslovenie „vy“.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Xofluza a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xofluzu
3. Ako užívať Xofluzu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Xofluzu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Xofluza a na čo sa používa

Čo je Xofluza

Xofluza obsahuje liečivo baloxavir-marboxil. Je to typ protívirusového lieku nazývaný „inhibitor cap-dependentnej endonukleázy“.

Xofluza sa používa na liečbu a prevenciu chrípky (influenzy). Tento liek zabraňuje tomu, aby sa vírus chrípky šíril v tele. To pomáha skrátiť čas potrebný na zotavenie sa z príznakov.

Na čo sa Xofluza používa

Xofluza sa používa u pacientov vo veku 3 týždne a starších. Používa sa na:

- liečbu chrípky u pacientov, u ktorých sa príznaky chrípky objavili pred menej ako 48 hodinami.
- prevenciu chrípky u jedincov, ktorí boli v blízkom kontakte s osobou, ktorá má chrípku, alebo u ktorej je pravdepodobné, že má chrípku.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xofluzu

Neužívajte Xofluzu, ak:

- ste alergický na baloxavir-marboxil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako začnete užívať Xofluzu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Dojčatá a deti

Tento liek nepodávajte deťom mladším ako 3 týždne. Dôvodom je, že účinky Xofluzy v tejto vekovej skupine nie sú známe.

Iné lieky a Xofluza

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Xofluzu neužívajte s:

- laxatívami (preháňadlá)
- antacidami (lieky znižujúce množstvo kyseliny, ktorá sa vytvára v žalúdku)
- perorálnymi (ústami užívanými) výživovými doplnkami obsahujúcimi železo, zinok, selén, vápnik alebo horčík.

Vyššie uvedené lieky môžu znížiť účinok Xofluzy.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, radšej sa vyhnite použitiu Xofluzy. Poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom pred užitím tohto lieku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že Xofluza zmení vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Xofluza obsahuje sodík

Tento liek obsahuje sodík (soľ)

- Xofluza 10 mg granulát vo vrecku a Xofluza 30 mg granulát vo vrecku obsahujú jednotlivo menej ako 23 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.
- Xofluza 40 mg granulát vo vrecku obsahuje 23,6 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli). To sa rovná 1,2 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Xofluza obsahuje maltitol

Tento liek obsahuje maltitol:

- Xofluza 10 mg granulát vo vrecku obsahuje 175 mg maltitolu
- Xofluza 30 mg granulát vo vrecku obsahuje 525 mg maltitolu
- Xofluza 40 mg granulát vo vrecku obsahuje 700 mg maltitolu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Xofluzu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zabráňte kontaktu granulátu (a tekutiny po zmiešaní) s vašou kožou.

Kedy užívať Xofluzu

Na liečbu chrípky užite Xofluzu ako jednorazovú dávku čo najskôr. Má to byť do 48 hodín od objavenia sa vašich príznakov chrípky.

Na prevenciu chrípky užite Xofluzu ako jednorazovú dávku čo najskôr. Má to byť do 48 hodín po blízkom kontakte s nakazenou osobou.

Pozrite si časť „Návod na použitie“, aby ste sa vedeli, ako užívať tento liek.

Aké množstvo Xofluzy sa užíva

Dávka Xofluzy závisí od vašej telesnej hmotnosti. Váš lekár alebo lekárnik vám povie, aké množstvo máte užiť.

Telesná hmotnosť pacienta	Dávka Xofluzy
Menej ako 9 kg	2 mg/kg ^a
Od 9 kg do menej ako 15 kg	20 mg (dve vrecká s 10 mg liečiva)
Od 15 kg do menej ako 20 kg	30 mg
Od 20 kg do menej ako 80 kg	40 mg
Od 80 kg a viac	80 mg (dve vrecká s 40 mg liečiva)

^a Prípravu a podanie tejto dávky musí vykonať zdravotnícky pracovník.

Xofluza sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla (t. j. na prázdny žalúdok alebo po jedle). Granulát ani granulát zmiešaný s vodou nemiešajte s jedlom. Akékoľvek miešanie mimo odporúčaní je zodpovednosťou zdravotníckeho pracovníka alebo používateľa.

Xofluza sa môže podať cez výživovú sondu (hadičku). Dodržiavajte pokyny svojho lekára a/alebo lekárnika na podanie Xofluzy cez výživovú sondu.

Ak užijete viac Xofluzy, ako máte

Ak náhodne užijete viac tohto lieku, ako máte, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Ak zabudnete užiť Xofluzu

Ak zabudnete užiť časť vašej dávky alebo celú dávku, užite ju čo najskôr.

- Na liečbu chrípky - užite ju do 48 hodín od objavenia sa vašich príznakov chrípky.
- Na prevenciu chrípky - užite ju do 48 hodín po blízkom kontakte s pravdepodobne nakazenou osobou.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Vedľajšie účinky u dospelých, dospievajúcich a detí

Závažný vedľajší účinok

Ihneď vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledovných závažných vedľajších účinkov - môžete potrebovať naliehavé lekárske ošetrovanie, pretože to môžu byť prejavy závažnej alergickej reakcie (anafylaxie):

- opuch tváre alebo kože
- svrbivé vyrážky
- nízky krvný tlak
- dýchacie ťažkosti.

Časť výskytu týchto vedľajších účinkov sa nedá odhadnúť z dostupných údajov.

Ďalšie možné vedľajšie účinky:

Časté môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:

- hnačka
- vracanie

Menej častý môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb:

- svrbivá vyrážka

Vedľajšie účinky u detí vo veku od 3 týždňov do menej ako 12 rokov

Časté môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:

- hnačka
- vyrážka
- vracanie

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Xofluzu

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na vrecku po "EXP". Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Xofluza obsahuje

- Liečivo je baloxavir-marboxil.
- Každé vrecko obsahuje 10 mg, 30 mg alebo 40 mg baloxavir-marboxilu.
- Ďalšie zložky sú oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E551), hypromelóza (E464), maltitol ((E965) (pozri časť 2 „Xofluza obsahuje maltitol“)), manitol (E421), povidón K25 (E1201), chlorid sodný (pozri časť 2 „Xofluza obsahuje sodík“), jahodová príchuť (vrátane propylénglykolu), sukralóza (E955) a mastenec (E553b).

Ako vyzerá Xofluza a obsah balenia

- Xofluza granulát je žltý až svetložltý.
- Xofluza 10 mg, 30 mg alebo 40 mg granulát sa dodáva vo vreckách z laminovanej fólie (polyetylén tereftalát/hliník/polyetylén).
- Každá škatuľka obsahuje 1 (30 mg alebo 40 mg) alebo 2 (10 mg) vrecká.

Podrobné údaje o tom, ako pripraviť granulát na podanie a ako užiť alebo podať liek, si prečítajte v časti „Návod na použitie“ uvedenej nižšie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Návod na použitie

Xofluza 10 mg granulát vo vrecku

Xofluza 30 mg granulát vo vrecku

Xofluza 40 mg granulát vo vrecku

baloxavir-marboxil



Prečítajte si tento celý návod na použitie a vyššie uvedenú písomnú informáciu pre používateľa pred prípravou a užitím alebo podaním Xofluzy.

- Požiadajte svojho lekára a/alebo lekárnik, aby vám ukázal, ako používať Xofluzu.
- Informácie v tomto návode na použitie sú určené pre vás alebo pre osobu, o ktorú sa staráte, ale v tomto návode na použitie sa používa iba oslovenie „vy“.

Uchovávanie

- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Xofluzu vždy uchovávajte mimo dohľad a dosahu detí.

Dôležité informácie, ktoré potrebujete vedieť pred prípravou a užitím/podaním Xofluzy

- **Zabráňte kontaktu granulátu (a tekutiny po zmiešaní) s vašou kožou.**
- Umyte si ruky pred použitím Xofluzy a po jej použití.
- Pred použitím skontrolujte dátum expirácie a či liek nejaví známky poškodenia. Nepoužite ho, ak uplynul dátum expirácie alebo ak liek javí známky poškodenia.

Užitie alebo podanie Xofluzy

- Dávka Xofluzy sa líši v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta. Pozrite si nasledovnú tabuľku. Ak si stále nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.

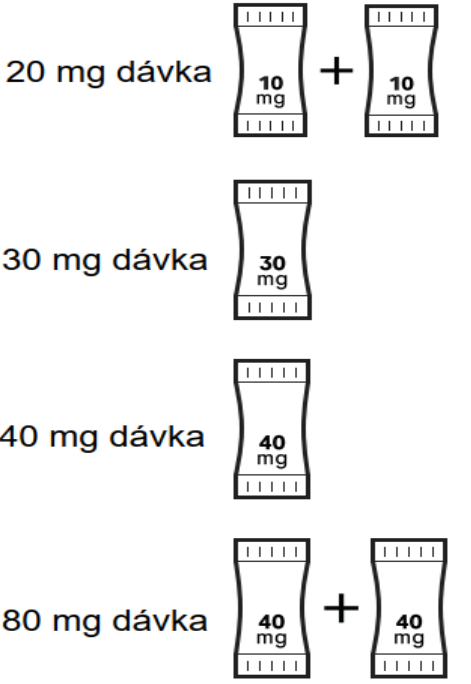
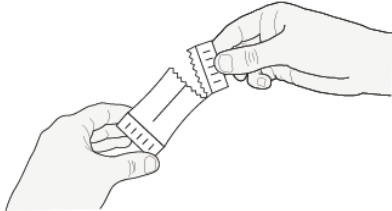
Telesná hmotnosť pacienta	Dávka Xofluzy
Menej ako 9 kg	2 mg/kg ^a
Od 9 kg do menej ako 15 kg	20 mg (dve vrecká s 10 mg liečiva)
Od 15 kg do menej ako 20 kg	30 mg
Od 20 kg do menej ako 80 kg	40 mg
Od 80 kg a viac	80 mg (dve vrecká so 40 mg liečiva)

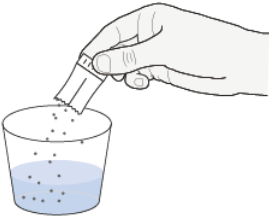
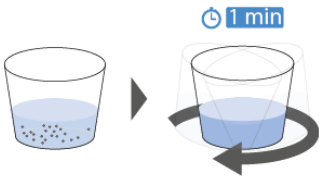

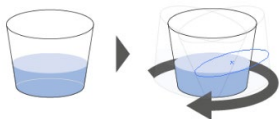

^a Prípravu a podanie tejto dávky musí vykonať zdravotnícky pracovník.

- Xofluza sa užíva ako jednorazová dávka.
- Xofluzu musíte zmiešať s približne 1 polievkovou lyžicou (približne 15 - 20 ml) pitnej vody.
- Užite Xofluzu ihneď po zmiešaní.
- Xofluzu môžete podať cez výživovú sondu (hadičku). Dodržiavajte pokyny svojho lekára a lekárnik na podanie Xofluzy cez výživovú sondu.

Príprava na podanie Xofluzy

Prípravu lieku a jeho podanie pacientom s telesnou hmotnosťou < 9 kg musí vykonať zdravotnícky pracovník.

<p>1. krok: Umyte si ruky.</p>	
<p>2. krok: Overte si svoju dávku (pozrite si tabuľku uvedenú vyššie).</p> <ul style="list-style-type: none">• Odrátajte počet vreciek, ktoré potrebujete pre vašu dávku.• Pre 20 mg dávku použite dve 10 mg vrecká (uvedené množstvo predstavuje obsah liečiva v jednom vrecku) podľa pokynov uvedených nižšie. Liek z oboch vreciek pripravte a užite naraz podľa pokynov uvedených nižšie.• Pre 80 mg dávku použite dve 40 mg vrecká. Liek z vreciek pripravte a užite samostatne. Postupujte podľa 3. až 9. kroku, aby ste užili liek z prvého vrecka, potom zopakujte 3. až 9. krok, aby ste užili liek z druhého vrecka.	 <p>20 mg dávka</p> <p>30 mg dávka</p> <p>40 mg dávka</p> <p>80 mg dávka</p>
<p>3. krok Pripravte si všetky pomôcky.</p> <p>Budete potrebovať:</p> <ul style="list-style-type: none">• počet vreciek pre vašu dávku• polievkovú lyžicu• malý čistý pohár obsahujúci polievkovú lyžicu (15 - 20 ml) pitnej vody.	
<p>4. krok Poklepkajte po vrecku (vreckách), aby sa granulát presunul na jednu stranu vrecka.</p> <ul style="list-style-type: none">• Otvorte vrecko (vrecká) rukou alebo pomocou nožníc.• Dbajte na to, aby ste granulát neprestrihli nožnicami.	

<p>5. krok Vysypte granulát do pohára obsahujúceho približne 15 - 20 ml pitnej vody.</p> <p>Poklepkajte po vrecku, aby sa zaistilo vysypanie všetkého granulátu.</p>	
<p>6. krok Jemne krúžte pohárom 1 minútu alebo kým sa granulát úplne rozpustí.</p>	
<p>7. krok Ihneď vypite.</p>	
<p>8. krok Znovu naplňte pohár približne 15 - 20 ml pitnej vody.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krúžte ním, aby ste získali všetok zvyšný granulát. • Ihneď vypite. 	
<p>9. krok Zopakujte 8. krok ešte raz, ak v pohári stále zostáva zvyšný granulát.</p>	
<p>10. krok Umyte si ruky a všetky pomôcky použité na podanie Xofluzy.</p>	
<p>11. krok Zlikvidujte prázdne vrecko (vrecká) v súlade s lokálnymi požiadavkami.</p>	