

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Xofluza 20 mg filmsko obložene tablete
Xofluza 40 mg filmsko obložene tablete
Xofluza 80 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Xofluza 20 mg

Ena tableta vsebuje 20 mg marboksilbaloksavirata.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 77,9 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Xofluza 40 mg

Ena tableta vsebuje 40 mg marboksilbaloksavirata.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 155,8 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Xofluza 80 mg

Ena tableta vsebuje 80 mg marboksilbaloksavirata.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 311,6 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Xofluza 20 mg

Tableta

Bele do svetlo rumene, podolgovate filmsko obložene tablete, dolge približno 8,6 mm, z vtisnjeno oznako » 772« na eni strani in »20« na drugi strani.

Xofluza 40 mg

Tableta

Bele do svetlo rumene, podolgovate filmsko obložene tablete, dolge približno 11,1 mm, z vtisnjeno oznako »BXM40« na eni strani.

Xofluza 80 mg

Tableta

Bele do svetlo rumene, podolgovate filmsko obložene tablete, dolge približno 16,1 mm, z vtisnjeno oznako »BXM80« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje gripe

Zdravilo Xofluza je indicirano za zdravljenje gripe brez zapletov pri bolnikih, starih 3 tedne ali več.

Profilaksa gripe po izpostavljenosti virusu

Zdravilo Xofluza je indicirano za profilakso gripe po izpostavljenosti virusu pri osebah, starih 3 tedne ali več.

Zdravilo Xofluza je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje gripe

Enkratni odmerek marboksilbaloksavirata je treba vzeti čim prej v 48 urah po začetku simptomov.

Profilaksa gripe po izpostavljenosti virusu

Enkratni odmerek marboksilbaloksavirata je treba vzeti čim prej v 48 urah po tesnem stiku z osebo, za katero je znano, da ima gripo, ali za katero obstaja sum, da ima gripo (glejte poglavje 5.1).

Odrasli, mladostniki, otroci in dojenčki (≥ 3 tedne starosti)

Priporočeni enkratni peroralni odmerek marboksilbaloksavirata je odvisen od bolnikove telesne mase (glejte preglednico 1).

Namesto tablet lahko zdravilo Xofluza zrnca za peroralno suspenzijo dobijo odrasli, mladostniki in otroci, ki tablet ne morejo pogoltniti ali imajo z njihovim požiranjem težave, in bolniki, ki potrebujejo enteralno dajanje. Glejte informacije za predpisovanje zdravila Xofluza zrnca za peroralno suspenzijo.

Preglednica 1. Odmerjanje marboksilbaloksavirata glede na bolnikovo telesno maso (≥ 3 tedne starosti)

Bolnikova telesna masa	Priporočeni peroralni odmerek
< 20 kg	Glejte informacije za predpisovanje zdravila Xofluza zrnca za peroralno suspenzijo.
Od ≥ 20 kg do < 80 kg	Enkratni odmerek 40 mg, ki se vzame kot ena 40-mg tableta ALI dve 20-mg tableti
≥ 80 kg	Enkratni odmerek 80 mg, ki se vzame kot ena 80-mg tableta ALI dve 40-mg tableti

Na voljo ni kliničnih podatkov o uporabi ponovljenega odmerka marboksilbaloksavirata za zdravljenje gripe brez zapletov ali za profilakso po izpostavljenosti virusu v kateri koli sezoni gripe.

Posebne populacije

Starejše osebe

Starejšim osebam odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh A ali B) odmerka ni treba prilagoditi. Varnosti in učinkovitosti marboksilbaloksavirata pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) niso dokazali.

Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost marboksilbaloksavirata pri nedonošenčkih in otrocih, mlajših od 3 tednov, nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo se uporablja peroralno. Tablete je treba vzeti z vodo.

Zdravilo Xofluza se lahko vzame s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Zdravila Xofluza se ne sme jemati z izdelki, ki vsebujejo polivalentne katione, kot so odvajala, antacidi ali peroralna prehranska dopolnila, ki vsebujejo železo, cink, selen, kalcij ali magnezij (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Intoleranca za laktozo

Zdravilo Xofluza vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vplivi drugih zdravil na marboksilbaloksavirat ali njegov aktivni presnovek baloksavir

Izdelki, ki vsebujejo polivalentne katione, lahko zmanjšajo koncentracijo baloksavirja v plazmi. Zdravila Xofluza se ne sme jemati z izdelki, ki vsebujejo polivalentne katione, kot so odvajala, antacidi ali peroralna prehranska dopolnila, ki vsebujejo železo, cink, selen, kalcij ali magnezij.

Imunski odziv na virus gripe

Študij medsebojnega delovanja med cepivi proti gripi in marboksilbaloksaviratom niso izvedli. V študijah naravno pridobljene gripe zdravljenje z zdravilom Xofluza ni okrnilo humoralnega odziva protiteles na okužbo z virusom gripe.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi marboksilbaloksavirata pri nosečnicah podatkov ni ali jih je malo.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnosti se je uporabi zdravila Xofluza med nosečnostjo bolje izogniti.

Dojenje

Ni znano, ali se marboksilbaloksavirat ali baloksavir pri človeku izločata v materino mleko. Marboksilbaloksavirat in njegovi presnovki se izločajo v mleko doječih podgan.

Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Xofluza, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

V študijah marboksilbaloksavirata na živalih niso opazili učinkov na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Xofluza nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Preobčutljivostne reakcije so opazili v obdobju po prihodu zdravila na trg; poročila vključujejo anafilaksijo/anafilaktične reakcije in manj hude oblike preobčutljivostnih reakcij, vključno z urtikarijo in angioedemom. Od teh neželenih učinkov so v kliničnih študijah opazili samo urtikarijo; ocenjena kategorija pogostnosti je bila »občasni«.

Seznam neželenih učinkov

Na podlagi spontanih poročil in primerov iz programov neintervencijskih študij so v obdobju po prihodu zdravila na trg zabeležili naslednje neželene učinke marboksilbaloksavirata (preglednica 2). Neželeni učinki zdravila so navedeni po organskih sistemih po MedDRA, ocena kategorije pogostnosti za posamezen neželen učinek pa temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov). Znotraj posamezne kategorije pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2. Neželeni učinki, ugotovljeni pri odraslih, mladostnikih in pediatričnih bolnikih po prihodu zdravila na trg

Organski sistem	Neželeni učinek (prednostni izraz, MedDRA)	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	anafilaksija ^a	neznana pogostnost
	anafilaktične reakcije ^a	neznana pogostnost
	preobčutljivost ^a	neznana pogostnost
Bolezni prebavil	driska ^b	pogosti
	bruhanje ^b	pogosti
	ishemični kolitis ^a	neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja	urtikarija ^b	občasni
	angioedem ^a	neznana pogostnost

^aNi bilo poročano v kliničnih študijah.

^bIzračun pogostnosti temelji na zaključenih kliničnih študijah.

Pediatrična populacija

Varnostne značilnosti marboksilbaloksavirata pri pediatričnih bolnikih (v starosti od 3 tednov do < 12 let) so ugotovljene na podlagi podatkov iz študij zdravljenja in profilakse po izpostavljenosti virusu ter pri bolnikih, starih 5 let in več, iz študije prenosa gripe v gospodinjstvu. Preglednica 3 prikazuje neželene učinke zdravila, ugotovljene v kliničnih preskušanjih.

V obdobju po prihodu zdravila na trg so pri pediatrični populaciji poročali o anafilaktični reakciji, anafilaksiji, urtikariji in angioedemu (otekanju obraza, vek in ustnic) (glejte preglednico 2).

Preglednica 3. Neželeni učinki pri otrocih, ugotovljeni v kliničnih preskušanjih

Organski sistem	Neželeni učinek (prednostni izraz, MedDRA)	Pogostnost
Bolezni prebavil	driska	pogosti
	bruhanje	pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	pogosti

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročila o prevelikem odmerjanju marboksilbaloksavirata izvirajo iz kliničnih preskušanj in iz obdobja po prihodu zdravila na trg. V večini primerov, v katerih so poročali o prevelikem odmerjanju, niso zabeležili neželenih učinkov. Podatkov ni dovolj, da bi lahko ugotovili, kakšne simptome je mogoče pričakovati zaradi prevelikega odmerjanja.

Ukrepanje

Za zdravilo Xofluza ni znanega specifičnega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti standardno podporno medicinsko oskrbo glede na bolnikove znake in simptome.

Baloksavir je v veliki meri vezan na beljakovine v serumu, zato ni pričakovati, da bi ga z dializo odstranili v pomembni meri.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, druga zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij. Oznaka ATC: J05AX25.

Mehanizem delovanja

Marboksilbaloksavirat je predzdravilo; predzdravilo se s hidrolizo pretvori v baloksavir, aktivno obliko, ki deluje proti gripi. Baloksavir deluje na od cap odvisno endonukleazo (CEN – cap-dependent endonuclease). To je za virus gripe specifičen encim v podenoti PA (polymerase acidic) virusnega RNK polimeraznega kompleksa, zato baloksavir zavre prepisovanje virusnega genoma in s tem replikacijo virusa gripe.

Aktivnost in vitro

50-% inhibicijska koncentracija (IC_{50}) baloksavirja v preizkusu zaviranja encimov je bila za viruse gripe tipa A od 1,4 do 3,1 nmol/l in za viruse gripe tipa B od 4,5 do 8,9 nmol/l.

V preizkusu na celični kulturi MDCK je bila mediana 50-% učinkovita koncentracija (EC_{50}) baloksavirja 0,73 nmol/l ($n = 31$; razpon: 0,20-1,85 nmol/l) za seve podtipa A/H1N1, 0,83 nmol/l ($n = 33$; razpon: 0,35-2,63 nmol/l) za seve podtipa A/H3N2 in 5,97 nmol/l ($n = 30$; razpon: 2,67-14,23 nmol/l) za seve tipa B.

V preizkusu zmanjšanja virusnega titra na celicah MDCK je bila 90-% učinkovita koncentracija (EC_{90}) baloksavirja v razponu od 0,46 do 0,98 nmol/l za podtipa virusov A/H1N1 in A/H3N2, od 0,80 do 3,16 nmol/l za aviarna podtipa virusov A/H5N1 in A/H7N9 ter od 2,21 do 6,48 nmol/l za viruse tipa B.

Odpornost

Virusi, nosilci mutacij PA/I38T/F/M/N/S ali mutacije PA/T20K, izbrani *in vitro* ali v kliničnih študijah, kažejo manjšo občutljivost za baloksavir. Mutacije PA/I38T/F/M/N/S so povzročile povečanje vrednosti EC_{50} : od 11- do 57-krat za viruse gripe tipa A in od 2- do 8-krat za viruse gripe tipa B. Mutacija PA/T20K je povzročila 7-kratno povečanje vrednosti EC_{50} za viruse gripe tipa B.

V štirih študijah faze III zdravljenja gripe brez zapletov in študiji faze IIIb prenosa gripe v gospodinjstvu v izhodiščnih izolatih niso odkrili odpornosti na baloksavir. V dveh študijah zdravljenja z marboksilbaloksaviratom pri odraslih in mladostnikih so med zdravljenjem nastale mutacije PA/I38T/M/N ugotovili pri 36/370 (9,7 %) in 15/290 (5,2 %) bolnikov, zdravljenih z marboksilbaloksaviratom, niso pa jih ugotovili pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

V študiji faze III so pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 do < 12 let (Ministone-2 (CP40563)), v terapevtski skupini z marboksilbaloksaviratom med zdravljenjem nastale mutacije PA/I38T/M/S ugotovili pri 11 od 57 (19,3 %) preiskovancev, okuženih z gripo.

V študiji faze III so pri pediatričnih bolnikih, starih < 1 leto (Ministone-1 (CP40559)), v terapevtski skupini z marboksilbaloksaviratom med zdravljenjem nastale mutacije PA/I38T in PA/T20K ugotovili pri 2 od 13 (15,4 %) preiskovancev, okuženih z gripo.

V študiji faze III profilakse po izpostavljenosti virusu (Blockstone (1719T0834)) so mutacije PA/I38T/M ugotovili pri 10 od 374 (2,7 %) oseb, zdravljenih z marboksilbaloksaviratom. Substitucij PA/I38 niso ugotovili pri preiskovancih, ki so dobili placebo, razen pri 2 preiskovancih, ki sta prejela marboksilbaloksavirat kot rešilno zdravilo.

V študiji faze IIIb prenosa gripe v gospodinjstvu so bile v skupini, zdravljeni z marboksilbaloksaviratom, med zdravljenjem nastale mutacije PA/I38M/N/T odkrite pri 15 od 208 indeksnih bolnikov, okuženih z gripo (7,2 %).

Baloksavir je *in vitro* aktiven proti virusom gripe, ki veljajo za odporne proti zaviralcem nevraminidaze, vključno s sevi z naslednjimi mutacijami: H274Y v A/H1N1, E119V in R292K v A/H3N2, R152K in D198E v virusu tipa B, H274Y v A/H5N1, R292K v A/H7N9.

Klinična preskušanja

Zdravljenje gripe brez zapletov

Odrasli in mladostniki

Capstone 1 (1601T0831) je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična študija faze III, ki so jo izvedli na Japonskem in v ZDA za oceno učinkovitosti in varnosti enkratnega peroralnega odmerka marboksilbaloksavirata v obliki tablete v primerjavi s placebom in oseltamivirjem pri zdravih odraslih in mladostnikih (starih od ≥ 12 do ≤ 64 let) z gripo brez zapletov. Bolnike so randomizirali v skupine, ki so prejemale ali marboksilbaloksavirat (bolniki s telesno maso od 40 do < 80 kg so dobili 40 mg in bolniki s telesno maso ≥ 80 kg so dobili 80 mg) ali 75 mg oseltamivirja dvakrat na dan 5 dni (le bolniki, stari ≥ 20 let) ali placebo. Zdravilo je bilo uporabljeno v 48 urah po prvem pojavu simptomov.

Vključenih je bilo skupno 1436 bolnikov (od tega 118, starih od ≥ 12 let do ≤ 17 let) v sezoni gripe na severni polobli 2016-2017. Prevladujoči sevi virusov gripe v tej študiji so bili podtip A/H3 (od 84,8 % do 88,1 %), ki sta mu sledila tip B (od 8,3 % do 9,0 %) in podtip A/H1N1pdm (od 0,5 % do 3,0 %). Primarni opazovani dogodek je bil čas do olajšanja simptomov (kašlja, vnetja žrela, glavobola, zamašenosti nosu, zvišane telesne temperature ali mrzlice, bolečin v mišicah ali sklepov in utrujenosti) (TTAS – time to alleviation of symptoms). Marboksilbaloksavirat je v primerjavi s placebom statistično značilno skrajšal čas do olajšanja simptomov (preglednica 4).

Preglednica 4. Capstone 1: Čas do olajšanja simptomov (marboksilbaloksavirat v primerjavi s placebom), populacija ITTI*

Čas do olajšanja simptomov (mediana [ure])			
Marboksilbaloksavirat 40/80 mg (95-% IZ) n = 455	Placebo (95-% IZ) n = 230	Razlika med marboksilbaloksaviratom in placebom (95-% IZ za razliko)	Vrednost p
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

IZ: interval zaupanja

*ITTI: populacijo okuženih z namenom zdravljenja (ITTI - Intention-to-treat Infected population) so sestavljali bolniki s potrjeno diagnozo gripe, ki so prejeli študijsko zdravilo. Potrditev gripe je temeljila na rezultatih RT-PCR 1. dan.

Primerjava skupine, ki je dobila marboksilbaloksavirat, in skupine, ki je dobila oseltamivir, ni pokazala statistično značilne razlike v TTAS (53,5 ure v prvi in 53,8 ure v drugi skupini).

Mediani (95-% IZ) TTAS je bil 49,3 ure (44,0; 53,1) za marboksilbaloksavirat in 82,1 ure (69,5; 92,9) za placebo pri bolnikih, ki so bili simptomatski > 0 do ≤ 24 ur, ter 66,2 ure (54,4; 74,7) za marboksilbaloksavirat in 79,4 ure (69,0; 91,1) za placebo pri bolnikih, ki so imeli simptome > 24 do ≤ 48 ur.

Mediani čas do znižanja zvišane telesne temperature pri bolnikih, ki so dobili marboksilbaloksavirat, je bil 24,5 ure (95-% IZ: 22,6; 26,6) in pri bolnikih, ki so dobili placebo, 42,0 ure (95-% IZ: 37,4; 44,6). Trajanje zvišane telesne temperature se med skupino, ki je dobila marboksilbaloksavirat, in skupino, ki je dobila oseltamivir, ni razlikovalo.

Capstone 2 (1602T0832) je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična študija faze III za oceno učinkovitosti in varnosti enkratnega peroralnega odmerka marboksilbaloksavirata v obliki tablet v primerjavi s placebom in oseltamivirjem pri odraslih in mladostnikih (starih ≥ 12 let) z gripo brez zapletov, ki so imeli vsaj en dejavnik ali okoliščino, zaradi katere bi lahko imeli večje tveganje za razvoj zapletov. Bolnike so randomizirali v skupine, ki so prejeli ali enkratni peroralni odmerek marboksilbaloksavirata (glede na telesno maso kot v študiji Capstone 1) ali oseltamivir 75 mg dvakrat na dan 5 dni ali placebo. Zdravilo je bilo uporabljeno v 48 urah po prvem pojavu simptomov.

Od skupno 2184 bolnikov je bilo 59 bolnikov starih ≥ 12 do ≤ 17 let, 446 bolnikov ≥ 65 do ≤ 74 let, 142 bolnikov ≥ 75 do ≤ 84 let in 14 bolnikov ≥ 85 let. Prevladujoča seva virusov gripe v tej študiji sta bila podtip A/H3 (od 46,9 % do 48,8 %) in tip B (od 38,3 % do 43,5 %). Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil čas do izboljšanja simptomov gripe (kašlja, vnetja žrela, glavobola, zamašenosti nosu, zvišane telesne temperature ali mrzlice, bolečin v mišicah ali sklepov in utrujenosti) (TTIS – time to improvement of influenza symptoms). Marboksilbaloksavirat je v primerjavi s placebom statistično značilno skrajšal čas do izboljšanja simptomov gripe (preglednica 5).

Preglednica 5. Capstone 2: Čas do izboljšanja simptomov gripe (marboksilbaloksavirat v primerjavi s placebom), populacija ITTI

Čas do izboljšanja simptomov gripe (mediana [ure])			
Marboksilbaloksavirat 40/80 mg (95-% IZ) n = 385	Placebo (95-% IZ) n = 385	Razlika med marboksilbaloksaviratom in placebom (95-% IZ za razliko)	Vrednost p
73,2 (67,5; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Primerjava skupine, ki je dobila marboksilbaloksavirat, in skupine, ki je dobila oseltamivir, ni pokazala statistično značilne razlike v TTIS (73,2 ure v prvi in 81,0 ure v drugi).

Mediani (95-% IZ) TTIS je bil 68,6 ure (62,4; 78,8) za marboksilbaloksavirat in 99,1 ure (79,1; 112,6) za placebo pri bolnikih, ki so bili simptomatski > 0 do ≤ 24 ur, ter 79,4 ure (67,9; 96,3) za marboksilbaloksavirat in 106,7 ure (92,7; 125,4) za placebo pri bolnikih, ki so imeli simptome > 24 do ≤ 48 ur.

Za bolnike, okužene s tipom virusa A/H3, je bil mediani TTIS v skupini z marboksilbaloksaviratom krajši kakor v skupini s placebom, ne pa tudi v primerjavi s skupino z oseltamivirjem (glejte preglednico 6). V podskupini bolnikov, okuženih z virusom tipa B, je bil mediani TTIS v skupini z marboksilbaloksaviratom krajši kakor v skupinah z oseltamivirjem ali placebom (glejte preglednico 6).

Preglednica 6. Čas do izboljšanja simptomov pri različnih podtipih virusa gripe, populacija ITTI

Čas do izboljšanja simptomov gripe (ure) Mediana [95-% IZ]			
Virus	Marboksilbaloksavirat	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

Mediani čas do znižanja zvišane telesne temperature je bil v skupini z marboksilbaloksaviratom 30,8 ure (95-% IZ: 28,2; 35,4) in v skupini s placebom 50,7 ure (95-% IZ: 44,6; 58,8). Med skupino z marboksilbaloksaviratom in skupino z oseltamivirjem niso ugotovili jasnih razlik.

Celotna pojavnost z gripo povezanih zapletov (smrti, sprejemov v bolnišnico, sinuzitisa, vnetja srednjega ušesa, bronhitisa in/ali pljučnice) je bila v skupini z marboksilbaloksaviratom 2,8 % (11/388 bolnikov), v skupini s placebom pa 10,4 % (40/386 bolnikov). Celotna pojavnost z gripo povezanih zapletov je bila v skupini z marboksilbaloksaviratom v primerjavi s skupino s placebom manjša predvsem zaradi manjše pojavnosti bronhitisa (1,8 % v primerjavi s 6,0 %) in sinuzitisa (0,3 % v primerjavi z 2,1 %).

Pediatrični bolniki (v starosti od 1 do < 12 let)

Ministone-2 (CP40563) je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična, z učinkovino nadzorovana študija za oceno varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike enkratnega peroralnega odmerka marboksilbaloksavirata v obliki zrnc za peroralno suspenzijo v primerjavi z oseltamivirjem pri sicer zdravih pediatričnih bolnikih (v starosti od 1 do < 12 let) s simptomi, podobnimi gripi.

Skupno 173 bolnikov so v razmerju 2:1 randomizirali ali na en peroralen odmerek marboksilbaloksavirata na podlagi telesne mase (2 mg/kg za bolnike s telesno maso < 20 kg ali 40 mg za bolnike s telesno maso ≥ 20 kg) ali na oseltamivir (odmerek glede na telesno maso) za 5 dni. Če je bilo treba, so bolniki lahko dobili paracetamol. V študijo so bili vključeni bolniki, ki so imeli gostiteljske dejavnike tveganja za pojav zapletov (14 % (25/173)). Prevladujoči sev virusa gripe v tej študiji je bil podtip A/H3. Primarni cilj je bila primerjava varnosti enkratnega odmerka marboksilbaloksavirata in 5-dnevnega jemanja oseltamivirja dvakrat na dan. Sekundarni cilj je bila primerjava učinkovitosti marboksilbaloksavirata in oseltamivirja na podlagi opazovanih dogodkov učinkovitosti, vključno s časom do olajšanja znakov in simptomov gripe (kašelj in nosni simptomi, čas vrnitve k normalnemu zdravju in dejavnostim ter trajanje zvišane telesne temperature).

Čas do olajšanja znakov in simptomov gripe je bil v skupini z marboksilbaloksaviratom (mediana 138,1 ure [95-% IZ: 116,6; 163,2]) primerljiv tistemu v skupini z oseltamivirjem (mediana 150 ur [95-% IZ: 115,0; 165,7]) (glejte preglednico 7).

Preglednica 7. Čas do olajšanja znakov in simptomov gripe, populacija ITTI

Čas do olajšanja simptomov (mediana [ure])	
marboksilbaloksavirat (95-% IZ) n = 80	oseltamivir (95-% IZ) n = 43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Mediano trajanje zvišane telesne temperature je bilo v skupini z marboksilbaloksaviratom (41,2 ure [95-% IZ: 24,5; 45,7]) primerljivo tistemu v skupini z oseltamivirjem (46,8 ure [95-% IZ: 30,0; 53,5]).

Celotna pojavnost z gripo povezanih zapletov (smrti, sprejemov v bolnišnico, pljučnice, bronhitisa, sinuzitisa, vnetja srednjega ušesa, encefalitisa/encefalopatije, febrilnih konvulzij, miozitisa) je bila v skupini z marboksilbaloksaviratom 7,4 % (6/81 bolnikov) in v skupini z oseltamivirjem 7 % (3/43 bolnikov). Pojavnost vnetja srednjega ušesa je bila v skupini z marboksilbaloksaviratom 3,7 % (3/81 bolnikov) in v skupini z oseltamivirjem 4,7 % (2/43 bolnikov). Sinuzitis, pljučnica in bronhitis so se pojavili pri enem bolniku v skupini z marboksilbaloksaviratom, febrilne konvulzije pa pri enem bolniku v skupini z oseltamivirjem.

Pediatrični bolniki (stari < 1 leto)

Ministone-1 (CP40559) je bila multicentrična, odprta študija z eno skupino, v kateri so ocenjevali varnost, farmakokinetiko in učinkovitost enkratnega peroralnega odmerka marboksilbaloksavirata pri pediatričnih bolnikih (starih < 1 leto) s simptomi, podobnimi gripi. Najmlajši vključeni bolnik je bil star 3 tedne. Ekstrapolacija učinkovitosti na < 1 leto je temeljila na primerljivi izpostavljenosti pri odraslih in starejših otrocih.

Skupno 48 bolnikov je prejelo enkratni peroralni odmerek marboksilbaloksavirata na podlagi telesne mase in starosti (2 mg/kg za bolnike, stare ≥ 3 mesece ($n = 39$), 1 mg/kg za bolnike, stare ≥ 4 tedne do < 3 mesece ($n = 8$) in 1 mg/kg za bolnike, stare < 4 tedne ($n = 1$)). Prevladujoči sev virusa gripe v tej študiji je bil podtip A/H3. Primarni cilj je bil oceniti varnost in farmakokinetiko enkratnega peroralnega odmerka marboksilbaloksavirata. Sekundarni cilj je bil oceniti učinkovitost marboksilbaloksavirata na podlagi opazovanih dogodkov učinkovitosti, vključno s časom do ublažitve znakov in simptomov gripe (kašlja in nosnih simptomov, časa za vrnitev v normalno zdravstveno stanje in aktivnosti ter trajanja zvišane telesne temperature). Novi varnostni pomisleki niso bili ugotovljeni.

Profilaksa gripe po izpostavljenosti virusu

Študija Blockstone (1719T0834) je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična študija faze III, ki so jo izvedli pri 749 preiskovancih na Japonskem za oceno učinkovitosti in varnosti enkratnega peroralnega odmerka marboksilbaloksavirata v obliki tablet ali enkratnega odmerka zrn v primerjavi s placebom za profilakso gripe po izpostavljenosti virusu. Preiskovanci so bile osebe, ki so bile v gospodinjstvu v stiku z indeksem bolnikom, okuženim z gripo.

607 preiskovancev, starih ≥ 12 let, in 142 preiskovancev, starih od 1 do < 12 let, je dobilo odmerek marboksilbaloksavirata na osnovi telesne mase (tako kot v terapevtskih študijah) ali placebo. Večino preiskovancev (73,0 %) so v študijo vključili v 24 urah po pojavu simptomov v skupini indeksnih bolnikov. Prevladujoči sevi virusov gripe pri indeksnih bolnikih so bili podtip A/H3 (48,6 %), ki sta mu sledila podtip A/H1N1pdm (47,5 %) in tip B (0,7 %).

Primarni opazovani dogodek je bil delež oseb v gospodinjstvu, ki so se okužile z virusom gripe in so v obdobju od 1. do 10. dne dobile zvišano telesno temperaturo in vsaj še en dihalni simptom.

Delež preiskovancev z laboratorijsko potrjeno klinično gripo je bil statistično značilno nižji v skupini z marboksilbaloksaviratom (1,9 %) v primerjavi s skupino s placebom (13,6 %) (glejte preglednico 8).

Preglednica 8. Delež preiskovancev z virusom gripe, zvišano telesno temperaturo in vsaj enim dihalnim simptomom (baloksavir v primerjavi s placebom)

Delež preiskovancev z virusom gripe, zvišano telesno temperaturo in vsaj enim dihalnim simptomom (%), modificirana populacija z namenom zdravljenja (mITT*)			
Marboksilbaloksavirat (95-% IZ)	Placebo (95-% IZ)	Prilagojeno razmerje tveganj (95-% IZ)	Vrednost p
n = 374 1,9 (0,8; 3,8)	n = 375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Delež preiskovancev, starih ≥ 12 let, z virusom gripe, zvišano telesno temperaturo in vsaj enim dihalnim simptomom (%)			
n = 303 1,3 (0,4; 3,3)	n = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Delež preiskovancev, starih od 1 do < 12 let, z virusom gripe, zvišano telesno temperaturo in vsaj enim dihalnim simptomom (%)			
n = 71 4,2 (0,9; 11,9)	n = 71 15,5 (8, 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

* mITT: modificirana populacija z namenom zdravljenja. Populacija mITT je vključevala vse randomizirane preiskovance, ki so prejeli študijsko zdravilo in za katere so bili na voljo podatki o učinkovitosti po izhodišču, med člani gospodinjstev z indeksnimi bolniki z virusom gripe. Populacija mITT je bila analizirana kot randomizirana.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se marboksilbaloksavir v veliki meri pretvori v aktivni presnovek baloksavir. Koncentracija marboksilbaloksavirata v plazmi je zelo majhna ali pod mejo kvantifikacije ($< 0,100$ ng/ml).

Farmakokinetičnim parametrom baloksavirja so značilnosti določili pri zdravih odraslih preiskovancih in pri bolnikih s simptomi, podobnimi gripi. Farmakokinetiko baloksavirja najboljše opisuje populacijski farmakokinetični model z dvoprostorsko dispozicijo s procesi absorpcije in izločanja prvega reda, vključno s sigmoidnim modelom $E_{\max}$ za količinsko opredelitev zorenja očistka s starostjo pri dojenčkih. Ugotovljeno je bilo, da imata telesna masa in rasa pomemben vpliv na farmakokinetiko.

Pri odraslih je bila po enkratnem dajanju marboksilbaloksavirata v terapevtskih odmerkih ocenjena povprečna vrednost $AUC_{0-\infty}$ baloksavirja 9580 ng.h/ml v azijski in 4750 ng.h/ml v neazijski populaciji ter ocenjena povprečna vrednost $C_{\max}$ 95,2 ng/ml v azijski in 62,4 ng/ml v neazijski populaciji.

Po enkratni peroralni uporabi 80 mg marboksilbaloksavirata je čas do največje koncentracije v plazmi ($t_{\max}$) na tešče približno 4 ure. Absolutna biološka uporabnost baloksavirja po peroralni uporabi marboksilbaloksavirata ni ugotovljena.

Vpliv hrane

V študiji vpliva hrane se je po uporabi 40-mg odmerka marboksilbaloksavirata zdravim prostovoljcem največja koncentracija v plazmi ($C_{\max}$) baloksavirja zmanjšala za 48 % (geometrična sredina (KV %) 67,6 (40,0) v primerjavi s 130 (24,1) ng/ml) in površina pod krivuljo ($AUC_{0-\infty}$) za 36 % (geometrična sredina (SD) 4540 (38,8) v primerjavi s 7090 (19,6) ng.h/ml) pri uporabi s hrano (z obrokom, ki je vseboval približno 400 do 500 kcal, vključno s 150 kcal iz maščob) glede na uporabo na tešče. $T_{\max}$ se v prisotnosti hrane ni spremenil. V kliničnih študijah ni bilo klinično pomembnih razlik v učinkovitosti, če so baloksavir uporabljali s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Študija *in vitro* je pokazala od 92,9-% do 93,9-% vezavo baloksavirja na beljakovine v človeškem serumu, predvsem na albumin. Navidezni volumen porazdelitve baloksavirja v terminalni eliminacijski fazi (V_z/F) po enkratni peroralni uporabi marboksilbaloksavirata je pri preiskovancih belcih približno 1180 l, pri japonskih preiskovancih pa 647 l. Ocene populacijskih farmakokinetičnih parametrov so bile: 260 l za navidezni periferni volumen porazdelitve (V_p/F), 489 l za navidezni centralni volumen porazdelitve (V_c/F) pri azijski oziroma 735 l pri neazijski populaciji.

Biotransformacija

Baloksavir se presnovi predvsem z UGT1A3, s čimer nastane glukuronid, in v majhni meri s CYP3A4, s čimer nastane sulfoksid.

Študije medsebojnega delovanja zdravil

Na podlagi ugotovitev študij medsebojnega delovanja zdravil *in vitro* in *in vivo* ni pričakovati, da bi marboksilbaloksavir in baloksavir zavirala izoencime družin CYP ali UGT ali da bi pomembno inducirala encime CYP.

Na podlagi ugotovitev študij prenašalcev *in vitro* in študij medsebojnega delovanja zdravil *in vivo* ni pričakovati pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj med marboksilbaloksaviratom ali baloksavirjem in zdravili, ki so substrati naslednjih prenašalcev: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ali MATE2K.

Odstranjevanje

Po uporabi enkratnega peroralnega odmerka 40 mg s [^{14}C] označenega marboksilbaloksavirata je bil delež celotne radioaktivnosti, izločene v blatu, 80,1 % uporabljenega odmerka, delež radioaktivnosti, izločene v urinu, pa 14,7 % (v obliki baloksavirja se je v urinu izločilo 3,3 % uporabljenega odmerka in v blatu 48,7 %).

Izločanje

V populacijski farmakokinetični analizi so ocenili navidezni peroralni očistek (CL/F) baloksavirja: 5,47 l/h pri azijski in 11,02 l/h pri neazijski populaciji.

Navidezni terminalni razpolovni čas izločanja ($t_{1/2,z}$) baloksavirja po enkratni peroralni uporabi marboksilbaloksavirata je bil pri preiskovancih belcih 79,1 ure pri odraslih, 50,3 ure pri mladostnikih in 29,4 ure pri otrocih. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize sta se navidezni peroralni očistek (CL/F) baloksavirja in navidezni volumen porazdelitve za osrednji prostor (V_c/F) povečevala s telesno maso z različnimi eksponenti, zato je razpolovni čas krajši pri bolnikih z manjšo telesno maso (t.j. krajši $t_{1/2}$ pri pediatričnih bolnikih v primerjavi z odraslimi (glejte preglednico 9 in podpoglavje "Rasa" spodaj)).

Preglednica 9. Razpolovni čas baloksavirja glede na starost in raso

	Starost < 12 let		Starost $\geq$ 12 let	
	Neazijci	Azijci	Neazijci	Azijci
$t_{1/2}$ (h) Povprečje (SD)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

Linearnost/nelinearnost

Po enkratni peroralni uporabi marboksilbaloksavirata ima baloksavir v razponu odmerkov od 6 mg do 80 mg linearno farmakokinetiko.

Posebne populacije

Telesna masa

Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da je telesna masa pomembna od starosti neodvisna sospremenljivka za farmakokinetiko baloksavirja. Priporočila za odmerjanje marboksilbaloksavirata pri odraslih in pediatričnih bolnikih temeljijo na telesni masi (glejte poglavje 4.2).

Spol

Populacijska farmakokinetična analiza ni odkrila klinično pomembnega vpliva spola na farmakokinetiko baloksavirja. Prilagoditev odmerka glede na spol ni potrebna.

Rasa

V populacijski farmakokinetični analizi so ugotovili, da je rasa (poleg telesne mase) od starosti neodvisna sospremenljivka pri CL/F in V_c/F baloksavirja, vendar odmerka marboksilbaloksavirata zaradi rase ni treba prilagoditi.

Starost

Populacijska farmakokinetična analiza z uporabo koncentracij baloksavirja v plazmi iz kliničnih študij pri preiskovancih, starih od 1 do 85 let, ni pokazala, da bi bila starost pomembna sopspremenljivka pri farmakokinetiki baloksavirja. V populacijski farmakokinetični analizi, ki je vključevala 57 pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, je starost pomembno vplivala na CL/F baloksavirja; razpolovni čas zorenja je bil ocenjen na 38,3 tedna. Prilagoditev odmerka marboksilbaloksavirata glede na starost kljub temu ni potrebna.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične podatke o baloksavirju so zbrali pri bolnikih v starosti od 3 tednov do < 12 let. Telesni masi prilagojena shema odmerjanja (2 mg/kg pri do 20 kg in 40 mg pri ≥ 20 kg) pri pediatrični populaciji zagotavlja podobno izpostavljenost baloksavirju kot terapevtski odmerki marboksilbaloksavirata pri odraslih (40 mg pri odraslih bolnikih s telesno maso < 80 kg in 80 mg pri odraslih bolnikih s telesno maso ≥ 80 kg) pri azijski in neazijski populaciji (glejte preglednico 10).

Preglednica 10. Povprečni (5. – 95. percentil) farmakokinetični parametri baloksavirja pri neazijskih bolnikih, starih 3 tedne in več, ki so prejeli enkratni peroralni odmerki marboksilbaloksavirata

Starostna skupina	Odmerna 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 dni	1 mg/kg**	1	2640 [NA, NA]****	66,9 [NA, NA]	8,71 [NA, NA]	5 [NA, NA]	23,4 [NA, NA]
28 dni – < 3 mesece	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 mesece - < 1 leto	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 leti	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 let	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 let	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 let in več	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]

* Odmerne skupine so določene glede na telesno maso: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg - < 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

** Za starostne kategorije brez farmakokinetičnih opazovanj pri priporočenem odmerku marboksilbaloksavirata populacijsko farmakokinetično modeliranje napoveduje, da odmerki 2 mg/kg pri otrocih, starih od 22 dni do 3 mesecev, povzročijo podobno izpostavljenost kot pri odraslih in starejših otrocih.

*** NA = ni na voljo

Farmakokinetika baloksavirja pri pediatričnih bolnikih do 3 tednov starosti ni ugotovljena.

Starejše osebe

Farmakokinetični podatki, zbrani pri 181 bolnikih, starih ≥ 65 let, kažejo, da je bila izpostavljenost baloksavirju v plazmi podobna kot pri bolnikih, starih od ≥ 12 do 64 let.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh A in B) v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami z normalnim delovanjem jeter niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki baloksavirja.

Farmakokinetike pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso ocenili (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Vplivov okvare ledvic na farmakokinetiko marboksilbaloksavirata ali baloksavirja niso ovrednotili. Ni pričakovati, da bi okvara ledvic spremenila izločanje marboksilbaloksavirata ali baloksavirja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, akutne toksičnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Podaljšanje protrombinskega časa in aktiviranega delnega tromboplastinskega časa so opazili pri podganah pri izpostavljenostih, ki so bile vsaj enake izpostavljenosti pri človeku na podlagi AUC_{0-24h} pod določenimi eksperimentalnimi pogoji, to je na tešče in ko je bila hrana avtoklavirana ali obdelana s sevanjem, kar je povzročilo stanje omejene količine ali pomanjkanja vitamina K. Teh učinkov niso opazili v študijah na opicah, ki so trajale do 4 tedne pri največjem preskušenem odmerku, enakovrednem 8-kratni izpostavljenosti pri človeku na podlagi AUC_{0-24h} . Pripisuje se jim omejen klinični pomen.

Študij kancerogenosti z marboksilbaloksaviratom niso izvedli.

Predzdravilo marboksilbaloksavirat in aktivna oblika, baloksavir, ne veljata za genotoksična, saj sta bila negativna v bakterijskem preizkusu reverzne mutacije in mikrojedrnem preizkusu na sesalskih celicah v kulturi, marboksilbaloksavirat pa je bil negativen v mikrojedrnem preizkusu na glodalcih *in vivo*.

Marboksilbaloksavirat, uporabljen peroralno pri podganjih samcih in samicah v odmerkih, ki so glede na AUC_{0-24h} povzročili izpostavljenost, enakovredno 5-kratni izpostavljenosti pri človeku, ni vplival na plodnost.

Marboksilbaloksavirat ni povzročil malformacij pri podganah ali kuncih.

Študija embriofetalnega razvoja s peroralno uporabljenim marboksilbaloksaviratom v dnevni odmerkih pri podganah od 6. do 17. dne gestacije ni pokazala znakov toksičnih učinkov za samice-matere ali plod vse do največjega preskušane odmerka, ki je glede na AUC_{0-24h} povzročil izpostavljenost, enakovredno 5-kratni izpostavljenosti pri človeku.

Pri kuncih je odmerek, ki je glede na AUC_{0-24h} povzročil izpostavljenost, enakovredno 14-kratni izpostavljenosti pri človeku po največjem priporočenem odmerku za človeka, povzročil toksične učinke s posledičnimi splavi in bistveno večjo pojavnost plodov s skeletno spremembo (vratno rebro). Skeletne spremembe so se reabsorbirale med procesom rasti sosednjih vratnih vretenc. Odmerek, ki je glede na AUC_{0-24h} povzročil izpostavljenost, enakovredno 6-kratni izpostavljenosti pri človeku, pri kuncih ni povzročil neželenih učinkov.

Pred- in ponatalna študija pri podganah ni pokazala z marboksilbaloksaviratom povezanih neželenih izsledkov pri samicah-materah in mladičih vse do največjega testiranega odmerka, ki je glede na AUC_{0-24h} povzročil izpostavljenost, enakovredno 5-kratni izpostavljenosti pri človeku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat (E 468)
povidon K25 (E 1201)
mikrokristalna celuloza (E 460)
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga:

hipromeloza (E 464)
smukec (E 553b)
titanov dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Xofluza 20 mg in 40 mg filmsko obložene tablete

7 let

Xofluza 80 mg filmsko obložene tablete

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/aluminijska folija/PVC, zaprt z aluminijsko folijo).

Velikosti pakiranja

Xofluza 20 mg filmsko obložene tablete

1 pretisni omot z 2 filmsko obloženima tabletama

Xofluza 40 mg filmsko obložene tablete

1 pretisni omot z 1 filmsko obloženo tableto
1 pretisni omot z 2 filmsko obloženima tabletama

Xofluza 80 mg filmsko obložene tablete

1 pretisni omot z 1 filmsko obloženo tableto

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržete v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 07. januar 2021
Datum zadnjega podaljšanja: 17. november 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Xofluza 2 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml peroralne suspenzije vsebuje 2 mg marboksilbaloksavirata.

Ena steklenička vsebuje 40 mg marboksilbaloksavirata.

Pomožni snovi z znanim učinkom

20 ml peroralne suspenzije vsebuje 1,03 mmol (ali 23,6 mg) natrija in 700 mg maltitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zrnca za peroralno suspenzijo

bela do svetlo rumena zrnca

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje gripe

Zdravilo Xofluza je indicirano za zdravljenje gripe brez zapletov pri bolnikih, starih 3 tedne ali več.

Profilaksa gripe po izpostavljenosti virusu

Zdravilo Xofluza je indicirano za profilakso gripe po izpostavljenosti virusu pri osebah, starih 3 tedne ali več.

Zdravilo Xofluza je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje gripe

Enkratni odmerek marboksilbaloksavirata je treba vzeti čim prej v 48 urah po začetku simptomov.

Profilaksa gripe po izpostavljenosti virusu

Enkratni odmerek marboksilbaloksavirata je treba vzeti čim prej v 48 urah po tesnem stiku z osebo, za katero je znano, da ima gripo, ali za katero obstaja sum, da ima gripo (glejte poglavje 5.1).

Odrasli, mladostniki, otroci in dojenčki (≥ 3 tedne starosti)

Priporočeni enkratni peroralni odmerek marboksilbaloksavirata je odvisen od bolnikove telesne mase (glejte preglednico 1).

Odrasli, mladostniki in otroci s telesno maso ≥ 20 kg, ki lahko pogoltnejo tablete, lahko namesto zrnca dobijo zdravilo Xofluza v tabletah v odmerku 40 mg ali 80 mg, odvisno od njihove telesne mase. Za informacije o odmerku glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tablete zdravila Xofluza.

Preglednica 1. Odmerjanje marboksilbaloksavirata glede na bolnikovo telesno maso (≥ 3 tedne starosti)

Bolnikova telesna masa (kg)	Priporočeni enkratni odmerek peroralne suspenzije	Volumen peroralne suspenzije*
< 20 kg	2 mg na kg telesne mase	1 ml na kg telesne mase
Od ≥ 20 kg do < 80 kg	40 mg	20 ml
≥ 80 kg	80 mg	40 ml**

*Volumen suspenzije v steklenički po rekonstituciji je 22 ml. Natančno količino, ki jo je treba uporabiti, je treba izmeriti s peroralnimi odmerniki, ki so priloženi v škatli; npr. 20 ml suspenzije zagotavlja priporočeni enkratni odmerek 40 mg.

**Za odmerek sta potrebni 2 steklenički zrnca zdravila Xofluza za peroralno suspenzijo.

Na voljo ni kliničnih podatkov o uporabi ponovljenega odmerka marboksilbaloksavirata za zdravljenje gripe brez zapletov ali za profilakso po izpostavljenosti virusu v kateri koli sezoni gripe.

Posebne populacije

Starejše osebe

Starejšim osebam odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh A ali B) odmerka ni treba prilagoditi. Varnosti in učinkovitosti marboksilbaloksavirata pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) niso dokazali.

Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost marboksilbaloksavirata pri nedonošenčkih in otrocih, mlajših od 3 tednov, nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna ali enteralna uporaba.

Zdravilo Xofluza se lahko vzame s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Zrnca za peroralno suspenzijo in pripravljene peroralne suspenzije se ne sme mešati s hrano. Vsako mešanje zunaj priporočil je odgovornost zdravstvenega delavca ali uporabnika.

Zdravila Xofluza se ne sme jemati z izdelki, ki vsebujejo polivalentne katione, kot so odvajala, antacidi ali peroralna prehranska dopolnila, ki vsebujejo železo, cink, selen, kalcij ali magnezij (glejte poglavje 4.5).

Priporočljivo je, da zdravilo Xofluza zrnca za peroralno suspenzijo rekonstituira zdravstveni delavec pred izdajo bolniku. Če peroralno suspenzijo rekonstituira bolnik ali skrbnik, mu je treba naročiti, da mora pred pripravo in dajanjem zdravila prebrati navodila za uporabo.

Za navodila o rekonstituciji zrnca zdravila Xofluza pred uporabo glejte poglavje 6.6.

Po rekonstituciji je suspenzija sivkasto bele, bele ali svetlo rumene motne barve.

Priporočeni odmerek se lahko da po enteralni sondi za hranjenje. Sondo je treba pred dajanjem zdravila Xofluza in po njem sprati z vodo. Pri dajanju zdravila po sondi za hranjenje upoštevajte navodila proizvajalca; glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Natrij

To zdravilo vsebuje 23,6 mg natrija na 20 ml peroralne suspenzije, kar je enako 1,2 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Maltitol

To zdravilo vsebuje 700 mg maltitola na 20 ml peroralne suspenzije. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vplivi drugih zdravil na marboksilbaloksavirat ali njegov aktivni presnovek baloksavir

Izdelki, ki vsebujejo polivalentne katione, lahko zmanjšajo koncentracijo baloksavirja v plazmi. Zdravila Xofluza se ne sme jemati z izdelki, ki vsebujejo polivalentne katione, kot so odvajala, antacidi ali peroralna prehranska dopolnila, ki vsebujejo železo, cink, selen, kalcij ali magnezij.

Imunski odziv na virus gripe

Študij medsebojnega delovanja med cepivi proti gripi in marboksilbaloksaviratom niso izvedli. V študijah naravno pridobljene gripe zdravljenje z zdravilom Xofluza ni okrnilo humoralnega odziva protiteles na okužbo z virusom gripe.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi marboksilbaloksavirata pri nosečnicah podatkov ni ali jih je malo.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnosti se je uporabi zdravila Xofluza med nosečnostjo bolje izogniti.

Dojenje

Ni znano, ali se marboksilbaloksavirat ali baloksavir pri človeku izločata v materino mleko. Marboksilbaloksavirat in njegovi presnovki se izločajo v mleko doječih podgan.

Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Xofluza, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

V študijah marboksilbaloksavirata na živalih niso opažali učinkov na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Xofluza nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Preobčutljivostne reakcije so opažali v obdobju po prihodu zdravila na trg; poročila vključujejo anafilaksijo/anafilaktične reakcije in manj hude oblike preobčutljivostnih reakcij, vključno z urtikarijo in angioedemom. Od teh neželenih učinkov so v kliničnih študijah opazili samo urtikarijo; ocenjena kategorija pogostnosti je bila »občasni«.

Seznam neželenih učinkov

Na podlagi spontanih poročil in primerov iz programov neintervencijskih študij so v obdobju po prihodu zdravila na trg zabeležili naslednje neželene učinke marboksilbaloksavirata (preglednica 2). Neželeni učinki zdravila so navedeni po organskih sistemih po MedDRA, ocena kategorije pogostnosti za posamezen neželeni učinek pa temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov). Znotraj posamezne kategorije pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2. Neželeni učinki, ugotovljeni pri odraslih, mladostnikih in pediatričnih bolnikih po prihodu zdravila na trg

Organski sistem	Neželeni učinek (prednostni izraz, MedDRA)	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	anafilaksija ^a	neznana pogostnost
	anafilaktične reakcije ^a	neznana pogostnost
	preobčutljivost ^a	neznana pogostnost
Bolezni prebavil	driska ^b	pogosti
	bruhanje ^b	pogosti
	ishemični kolitis ^a	neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja	urtikarija ^b	občasni
	angioedem ^a	neznana pogostnost

^aNi bilo poročano v kliničnih študijah.

^bIzračun pogostnosti temelji na zaključenih kliničnih študijah.

Pediatrična populacija

Varnostne značilnosti marboksilbaloksavirata pri pediatričnih bolnikih (v starosti od 3 tednov do < 12 let) so ugotovljene na podlagi podatkov iz študij zdravljenja in profilakse po izpostavljenosti virusu ter pri bolnikih, starih 5 let in več, iz študije prenosa gripe v gospodinjstvu. Preglednica 3 prikazuje neželene učinke zdravila, ugotovljene v kliničnih preskušanjih.

V obdobju po prihodu zdravila na trg so pri pediatrični populaciji poročali o anafilaktični reakciji, anafilaksiji, urtikariji in angioedemu (otekanju obraza, vek in ustnic) (glejte preglednico 2).

Preglednica 3. Neželeni učinki pri otrocih, ugotovljeni v kliničnih preskušanjih

Organski sistem	Neželeni učinek (prednostni izraz, MedDRA)	Pogostnost
Bolezni prebavil	driska	pogosti
	bruhanje	pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	pogosti

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročila o prevelikem odmerjanju marboksilbaloksavirata izvirajo iz kliničnih preskušanj in iz obdobja po prihodu zdravila na trg. V večini primerov, v katerih so poročali o prevelikem odmerjanju, niso zabeležili neželenih učinkov. Podatkov ni dovolj, da bi lahko ugotovili, kakšne simptome je mogoče pričakovati zaradi prevelikega odmerjanja.

Ukrepanje

Za zdravilo Xofluza ni znanega specifičnega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti standardno podporno medicinsko oskrbo glede na bolnikove znake in simptome.

Baloksavir je v veliki meri vezan na beljakovine v serumu, zato ni pričakovati, da bi ga z dializo odstranili v pomembni meri.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, druga zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij. Oznaka ATC: J05AX25.

Mehanizem delovanja

Marboksilbaloksavirat je predzdravilo; predzdravilo se s hidrolizo pretvori v baloksavir, aktivno obliko, ki deluje proti gripi. Baloksavir deluje na od cap odvisno endonukleazo (CEN – cap-dependent endonuclease). To je za virus gripe specifičen encim v podenoti PA (polymerase acidic) virusnega RNK polimeraznega kompleksa, zato baloksavir zavre prepisovanje virusnega genoma in s tem replikacijo virusa gripe.

Aktivnost in vitro

50-% inhibicijska koncentracija (IC₅₀) baloksavirja v preizkusu zaviranja encimov je bila za viruse gripe tipa A od 1,4 do 3,1 nmol/l in za viruse gripe tipa B od 4,5 do 8,9 nmol/l.

V preizkusu na celični kulturi MDCK je bila mediana 50-% učinkovita koncentracija (EC₅₀) baloksavirja 0,73 nmol/l (n = 31; razpon: 0,20-1,85 nmol/l) za seve podtipa A/H1N1, 0,83 nmol/l (n = 33; razpon: 0,35-2,63 nmol/l) za seve podtipa A/H3N2 in 5,97 nmol/l (n = 30; razpon: 2,67-14,23 nmol/l) za seve tipa B.

V preizkusu zmanjšanja virusnega titra na celicah MDCK je bila 90-% učinkovita koncentracija (EC₉₀) baloksavirja v razponu od 0,46 do 0,98 nmol/l za podtipa virusov A/H1N1 in A/H3N2, od 0,80 do

3,16 nmol/l za aviarna podtipa virusov A/H5N1 in A/H7N9 ter od 2,21 do 6,48 nmol/l za viruse tipa B.

Odpornost

Virusi, nosilci mutacij PA/I38T/F/M/N/S ali mutacije PA/T20K, izbrani *in vitro* ali v kliničnih študijah, kažejo manjšo občutljivost za baloksavir. Mutacije PA/I38T/F/M/N/S so povzročile povečanje vrednosti EC₅₀: od 11- do 57-krat za viruse gripe tipa A in od 2- do 8-krat za viruse gripe tipa B. Mutacija PA/T20K je povzročila 7-kratno povečanje vrednosti EC₅₀ za viruse gripe tipa B.

V štirih študijah faze III zdravljenja gripe brez zapletov in študiji faze IIIb prenosa gripe v gospodinjstvu v izhodiščnih izolatih niso odkrili odpornosti na baloksavir. V dveh študijah zdravljenja z marboksilbaloksaviratom pri odraslih in mladostnikih so med zdravljenjem nastale mutacije PA/I38T/M/N ugotovili pri 36/370 (9,7 %) in 15/290 (5,2 %) bolnikov, zdravljenih z marboksilbaloksaviratom, niso pa jih ugotovili pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

V študiji faze III so pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 do < 12 let (Ministone-2 (CP40563)), v terapevtski skupini z marboksilbaloksaviratom med zdravljenjem nastale mutacije PA/I38T/M/S ugotovili pri 11 od 57 (19,3 %) preiskovancev, okuženih z gripo.

V študiji faze III so pri pediatričnih bolnikih, starih < 1 leto (Ministone-1 (CP40559)), v terapevtski skupini z marboksilbaloksaviratom med zdravljenjem nastale mutacije PA/I38T in PA/T20K ugotovili pri 2 od 13 (15,4 %) preiskovancev, okuženih z gripo.

V študiji faze III profilakse po izpostavljenosti virusu (Blockstone (1719T0834)) so mutacije PA/I38T/M ugotovili pri 10 od 374 (2,7 %) oseb, zdravljenih z marboksilbaloksaviratom. Substitucij PA/I38 niso ugotovili pri preiskovancih, ki so dobili placebo, razen pri 2 preiskovancih, ki sta prejela marboksilbaloksavir kot rešilno zdravilo.

V študiji faze IIIb prenosa gripe v gospodinjstvu so bile v skupini, zdravljeni z marboksilbaloksaviratom, med zdravljenjem nastale mutacije PA/I38M/N/T odkrite pri 15 od 208 indeksnih bolnikov, okuženih z gripo (7,2 %).

Baloksavir je *in vitro* aktiven proti virusom gripe, ki veljajo za odporne proti zaviralcem nevraminidaze, vključno s sevi z naslednjimi mutacijami: H274Y v A/H1N1, E119V in R292K v A/H3N2, R152K in D198E v virusu tipa B, H274Y v A/H5N1, R292K v A/H7N9.

Klinična preskušanja

Zdravljenje gripe brez zapletov

Odrasli in mladostniki

Capstone 1 (1601T0831) je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična študija faze III, ki so jo izvedli na Japonskem in v ZDA za oceno učinkovitosti in varnosti enkratnega peroralnega odmerka marboksilbaloksavirata v obliki tablete v primerjavi s placebom in oseltamivirjem pri zdravih odraslih in mladostnikih (starih od ≥ 12 do ≤ 64 let) z gripo brez zapletov. Bolnike so randomizirali v skupine, ki so prejemale ali marboksilbaloksavir (bolniki s telesno maso od 40 do < 80 kg so dobili 40 mg in bolniki s telesno maso ≥ 80 kg so dobili 80 mg) ali 75 mg oseltamivirja dvakrat na dan 5 dni (le bolniki, stari ≥ 20 let) ali placebo. Zdravilo je bilo uporabljeno v 48 urah po prvem pojavu simptomov.

Vključenih je bilo skupno 1436 bolnikov (od tega 118, starih od ≥ 12 let do ≤ 17 let) v sezoni gripe na severni polobli 2016-2017. Prevladujoči sevi virusov gripe v tej študiji so bili podtip A/H3 (od 84,8 % do 88,1 %), ki sta mu sledila tip B (od 8,3 % do 9,0 %) in podtip A/H1N1pdm (od 0,5 % do 3,0 %). Primarni opazovani dogodek je bil čas do olajšanja simptomov (kašlja, vnetja žrela, glavobola, zamašenosti nosu, zvišane telesne temperature ali mrzlice, bolečin v mišicah ali sklepov in utrujenosti) (TTAS – time to alleviation of symptoms). Marboksilbaloksavir je v primerjavi s placebom statistično značilno skrajšal čas do olajšanja simptomov (preglednica 4).

Preglednica 4. Capstone 1: Čas do olajšanja simptomov (marboksilbaloksavirat v primerjavi s placebo), populacija ITTI*

Čas do olajšanja simptomov (mediana [ure])			
Marboksilbaloksavirat 40/80 mg (95-% IZ) n = 455	Placebo (95-% IZ) n = 230	Razlika med marboksilbaloksaviratom in placebo (95-% IZ za razliko)	Vrednost p
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

IZ: interval zaupanja

*ITTI: populacijo okuženih z namenom zdravljenja (ITTI - Intention-to-treat Infected population) so sestavljali bolniki s potrjeno diagnozo gripe, ki so prejeli študijsko zdravilo. Potrditev gripe je temeljila na rezultatih RT-PCR 1. dan.

Primerjava skupine, ki je dobila marboksilbaloksavirat, in skupine, ki je dobila oseltamivir, ni pokazala statistično značilne razlike v TTAS (53,5 ure v prvi in 53,8 ure v drugi skupini).

Mediani (95-% IZ) TTAS je bil 49,3 ure (44,0; 53,1) za marboksilbaloksavirat in 82,1 ure (69,5; 92,9) za placebo pri bolnikih, ki so bili simptomatski > 0 do ≤ 24 ur, ter 66,2 ure (54,4; 74,7) za marboksilbaloksavirat in 79,4 ure (69,0; 91,1) za placebo pri bolnikih, ki so imeli simptome > 24 do ≤ 48 ur.

Mediani čas do znižanja zvišane telesne temperature pri bolnikih, ki so dobili marboksilbaloksavirat, je bil 24,5 ure (95-% IZ: 22,6; 26,6) in pri bolnikih, ki so dobili placebo, 42,0 ure (95-% IZ: 37,4; 44,6). Trajanje zvišane telesne temperature se med skupino, ki je dobila marboksilbaloksavirat, in skupino, ki je dobila oseltamivir, ni razlikovalo.

Capstone 2 (1602T0832) je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična študija faze III za oceno učinkovitosti in varnosti enkratnega peroralnega odmerka marboksilbaloksavirata v obliki tablet v primerjavi s placebo in oseltamivirjem pri odraslih in mladostnikih (starih ≥ 12 let) z gripo brez zapletov, ki so imeli vsaj en dejavnik ali okoliščino, zaradi katere bi lahko imeli večje tveganje za razvoj zapletov. Bolnike so randomizirali v skupine, ki so prejeli ali enkratni peroralni odmerek marboksilbaloksavirata (glede na telesno maso kot v študiji Capstone 1) ali oseltamivir 75 mg dvakrat na dan 5 dni ali placebo. Zdravilo je bilo uporabljeno v 48 urah po prvem pojavu simptomov.

Od skupno 2184 bolnikov je bilo 59 bolnikov starih ≥ 12 do ≤ 17 let, 446 bolnikov ≥ 65 do ≤ 74 let, 142 bolnikov ≥ 75 do ≤ 84 let in 14 bolnikov ≥ 85 let. Prevladujoča seva virusov gripe v tej študiji sta bila podtip A/H3 (od 46,9 % do 48,8 %) in tip B (od 38,3 % do 43,5 %). Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil čas do izboljšanja simptomov gripe (kašlja, vnetja žrela, glavobola, zamašenosti nosu, zvišane telesne temperature ali mrzlice, bolečin v mišicah ali sklepovih in utrujenosti) (TTIS – time to improvement of influenza symptoms). Marboksilbaloksavirat je v primerjavi s placebo statistično značilno skrajšal čas do izboljšanja simptomov gripe (preglednica 5).

Preglednica 5. Capstone 2: Čas do izboljšanja simptomov gripe (marboksilbaloksavirat v primerjavi s placebo), populacija ITTI

Čas do izboljšanja simptomov gripe (mediana [ure])			
Marboksilbaloksavirat 40/80 mg (95-% IZ) n = 385	Placebo (95-% IZ) n = 385	Razlika med marboksilbaloksaviratom in placebo (95-% IZ za razliko)	Vrednost p
73,2 (67,5; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Primerjava skupine, ki je dobila marboksilbaloksavirat, in skupine, ki je dobila oseltamivir, ni pokazala statistično značilne razlike v TTIS (73,2 ure v prvi in 81,0 ure v drugi).

Mediani (95-% IZ) TTIS je bil 68,6 ure (62,4; 78,8) za marboksilbaloksavirat in 99,1 ure (79,1; 112,6) za placebo pri bolnikih, ki so bili simptomatski > 0 do ≤ 24 ur, ter 79,4 ure (67,9; 96,3) za marboksilbaloksavirat in 106,7 ure (92,7; 125,4) za placebo pri bolnikih, ki so imeli simptome > 24 do ≤ 48 ur.

Za bolnike, okužene s tipom virusa A/H3, je bil mediani TTIS v skupini z marboksilbaloksaviratom krajši kakor v skupini s placebom, ne pa tudi v primerjavi s skupino z oseltamivirjem (glejte preglednico 6). V podskupini bolnikov, okuženih z virusom tipa B, je bil mediani TTIS v skupini z marboksilbaloksaviratom krajši kakor v skupinah z oseltamivirjem ali placebom (glejte preglednico 6).

Preglednica 6. Čas do izboljšanja simptomov pri različnih podtipih virusa gripe, populacija ITTI

Čas do izboljšanja simptomov gripe (ure) Mediana [95-% IZ]			
Virus	Marboksilbaloksavirat	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

Mediani čas do znižanja zvišane telesne temperature je bil v skupini z marboksilbaloksaviratom 30,8 ure (95-% IZ: 28,2; 35,4) in v skupini s placebom 50,7 ure (95-% IZ: 44,6; 58,8). Med skupino z marboksilbaloksaviratom in skupino z oseltamivirjem niso ugotovili jasnih razlik.

Celotna pojavnost z gripo povezanih zapletov (smrti, sprejemov v bolnišnico, sinuzitisa, vnetja srednjega ušesa, bronhitisa in/ali pljučnice) je bila v skupini z marboksilbaloksaviratom 2,8 % (11/388 bolnikov), v skupini s placebom pa 10,4 % (40/386 bolnikov). Celotna pojavnost z gripo povezanih zapletov je bila v skupini z marboksilbaloksaviratom v primerjavi s skupino s placebom manjša predvsem zaradi manjše pojavnosti bronhitisa (1,8 % v primerjavi s 6,0 %) in sinuzitisa (0,3 % v primerjavi z 2,1 %).

Pediatrični bolniki (v starosti od 1 do < 12 let)

Ministone-2 (CP40563) je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična, z učinkovino nadzorovana študija za oceno varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike enkratnega peroralnega odmerka marboksilbaloksavirata v obliki zrnca za peroralno suspenzijo v primerjavi z oseltamivirjem pri sicer zdravih pediatričnih bolnikih (v starosti od 1 do < 12 let) s simptomi, podobnimi gripi.

Skupno 173 bolnikov so v razmerju 2:1 randomizirali ali na en peroralen odmerek marboksilbaloksavirata na podlagi telesne mase (2 mg/kg za bolnike s telesno maso < 20 kg ali 40 mg za bolnike s telesno maso ≥ 20 kg) ali na oseltamivir (odmerek glede na telesno maso) za 5 dni. Če je bilo treba, so bolniki lahko dobili paracetamol. V študijo so bili vključeni bolniki, ki so imeli gostiteljske dejavnike tveganja za pojav zapletov (14 % (25/173)). Prevladujoči sev virusa gripe v tej študiji je bil podtip A/H3. Primarni cilj je bila primerjava varnosti enkratnega odmerka marboksilbaloksavirata in 5-dnevnega jemanja oseltamivirja dvakrat na dan. Sekundarni cilj je bila primerjava učinkovitosti marboksilbaloksavirata in oseltamivirja na podlagi opazovanih dogodkov učinkovitosti, vključno s časom do olajšanja znakov in simptomov gripe (kašelj in nosni simptomi, čas vrnitve k normalnemu zdravju in dejavnostim ter trajanje zvišane telesne temperature).

Čas do olajšanja znakov in simptomov gripe je bil v skupini z marboksilbaloksaviratom (mediana 138,1 ure [95-% IZ: 116,6; 163,2]) primerljiv tistemu v skupini z oseltamivirjem (mediana 150 ur [95-% IZ: 115,0; 165,7]) (glejte preglednico 7).

Preglednica 7. Čas do olajšanja znakov in simptomov gripe, populacija ITTI

Čas do olajšanja simptomov (mediana [ure])	
marboksilbaloksavirat (95-% IZ) n = 80	oseltamivir (95-% IZ) n = 43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Mediano trajanje zvišane telesne temperature je bilo v skupini z marboksilbaloksaviratom (41,2 ure [95-% IZ: 24,5; 45,7]) primerljivo tistemu v skupini z oseltamivirjem (46,8 ure [95-% IZ: 30,0; 53,5]).

Celotna pojavnost z gripo povezanih zapletov (smrti, sprejemov v bolnišnico, pljučnice, bronhitisa, sinuzitisa, vnetja srednjega ušesa, encefalitisa/encefalopatije, febrilnih konvulzij, miozitisa) je bila v skupini z marboksilbaloksaviratom 7,4 % (6/81 bolnikov) in v skupini z oseltamivirjem 7 % (3/43 bolnikov). Pojavnost vnetja srednjega ušesa je bila v skupini z marboksilbaloksaviratom 3,7 % (3/81 bolnikov) in v skupini z oseltamivirjem 4,7 % (2/43 bolnikov). Sinuzitis, pljučnica in bronhitis so se pojavili pri enem bolniku v skupini z marboksilbaloksaviratom, febrilne konvulzije pa pri enem bolniku v skupini z oseltamivirjem.

Pediatrični bolniki (stari < 1 leto)

Ministone-1 (CP40559) je bila multicentrična, odprta študija z eno skupino, v kateri so ocenjevali varnost, farmakokinetiko in učinkovitost enkratnega peroralnega odmerka marboksilbaloksavirata pri pediatričnih bolnikih (starih < 1 leto) s simptomi, podobnimi gripi. Najmlajši vključeni bolnik je bil star 3 tedne. Ekstrapolacija učinkovitosti na < 1 leto je temeljila na primerljivi izpostavljenosti pri odraslih in starejših otrocih.

Skupno 48 bolnikov je prejelo enkratni peroralni odmerek marboksilbaloksavirata na podlagi telesne mase in starosti (2 mg/kg za bolnike, stare ≥ 3 mesece (n = 39), 1 mg/kg za bolnike, stare ≥ 4 tedne do < 3 mesece (n = 8) in 1 mg/kg za bolnike, stare < 4 tedne (n = 1)). Prevladujoči sev virusa gripe v tej študiji je bil podtip A/H3. Primarni cilj je bil oceniti varnost in farmakokinetiko enkratnega peroralnega odmerka marboksilbaloksavirata. Sekundarni cilj je bil oceniti učinkovitost marboksilbaloksavirata na podlagi opazovanih dogodkov učinkovitosti, vključno s časom do ublažitve znakov in simptomov gripe (kašlja in nosnih simptomov, časa za vrnitev v normalno zdravstveno stanje in aktivnosti ter trajanja zvišane telesne temperature). Novi varnostni pomisleki niso bili ugotovljeni.

Profilaksa gripe po izpostavljenosti virusu

Študija Blockstone (1719T0834) je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična študija faze III, ki so jo izvedli pri 749 preiskovancih na Japonskem za oceno učinkovitosti in varnosti enkratnega peroralnega odmerka marboksilbaloksavirata v obliki tablet ali enkratnega odmerka zrn v primerjavi s placebom za profilakso gripe po izpostavljenosti virusu. Preiskovanci so bile osebe, ki so bile v gospodinjstvu v stiku z indeksnim bolnikom, okuženim z gripo.

607 preiskovancev, starih ≥ 12 let, in 142 preiskovancev, starih od 1 do < 12 let, je dobilo odmerek marboksilbaloksavirata na osnovi telesne mase (tako kot v terapevtskih študijah) ali placebo. Večino preiskovancev (73 %) so v študijo vključili v 24 urah po pojavu simptomov v skupini indeksnih bolnikov. Prevladujoči sevi virusov gripe pri indeksnih bolnikih so bili podtip A/H3 48,6 %, ki sta mu sledila podtip A/H1N1pdm (47,5 %) in tip B (0,7 %).

Primarni opazovani dogodek je bil delež oseb v gospodinjstvu, ki so se okužile z virusom gripe in so v obdobju od 1. do 10. dne dobile zvišano telesno temperaturo in vsaj še en dihalni simptom.

Delež preiskovancev z laboratorijsko potrjeno klinično gripo je bil statistično značilno nižji v skupini z marboksilbaloksaviratom (1,9 %) v primerjavi s skupino s placebom (13,6 %) (glejte preglednico 8).

Preglednica 8. Delež preiskovancev z virusom gripe, zvišano telesno temperaturo in vsaj enim dihalnim simptomom (baloksavir v primerjavi s placebom)

Delež preiskovancev z virusom gripe, zvišano telesno temperaturo in vsaj enim dihalnim simptomom (%), modificirana populacija z namenom zdravljenja (mITT*)			
Marboksilbaloksavir (95-% IZ)	Placebo (95-% IZ)	Prilagojeno razmerje tveganj (95-% IZ)	Vrednost p
n = 374 1,9 (0,8; 3,8)	n = 375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Delež preiskovancev, starih ≥ 12 let, z virusom gripe, zvišano telesno temperaturo in vsaj enim dihalnim simptomom (%)			
n = 303 1,3 (0,4; 3,3)	n = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Delež preiskovancev, starih od 1 do < 12 let, z virusom gripe, zvišano telesno temperaturo in vsaj enim dihalnim simptomom (%)			
n = 71 4,2 (0,9; 11,9)	n = 71 15,5 (8, 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

* mITT: modificirana populacija z namenom zdravljenja. Populacija mITT je vključevala vse randomizirane preiskovance, ki so prejeli študijsko zdravilo in za katere so bili na voljo podatki o učinkovitosti po izhodišču, med člani gospodinjstev z indeksnimi bolniki z virusom gripe. Populacija mITT je bila analizirana kot randomizirana.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se marboksilbaloksavir v veliki meri pretvori v aktivni presnovek baloksavir. Koncentracija marboksilbaloksavirata v plazmi je zelo majhna ali pod mejo kvantifikacije (< 0,100 ng/ml).

Farmakokinetičnim parametrom baloksavirja so značilnosti določili pri zdravih odraslih preiskovancih in pri bolnikih s simptomi, podobnimi gripi. Farmakokinetiko baloksavirja najboljše opisuje populacijski farmakokinetični model z dvoprostorsko dispozicijo s procesi absorpcije in izločanja prvega reda, vključno s sigmoidnim modelom E_{max} za količinsko opredelitev zorenja očistka s starostjo pri dojenčkih. Ugotovljeno je bilo, da imata telesna masa in rasa pomemben vpliv na farmakokinetiko.

Pri odraslih je bila po enkratnem dajanju marboksilbaloksavirata v terapevtskih odmerkih ocenjena povprečna vrednost AUC_{0-inf} baloksavirja 9580 ng.h/ml v azijski in 4750 ng.h/ml v neazijski populaciji ter ocenjena povprečna vrednost C_{max} 95,2 ng/ml v azijski in 62,4 ng/ml v neazijski populaciji.

Po enkratni peroralni uporabi 80 mg marboksilbaloksavirata je čas do največje koncentracije v plazmi (t_{max}) na tešče približno 4 ure. Absolutna biološka uporabnost baloksavirja po peroralni uporabi marboksilbaloksavirata ni ugotovljena.

Vpliv hrane

V študiji vpliva hrane se je po uporabi 40-mg odmerka marboksilbaloksavirata zdravim prostovoljcem največja koncentracija v plazmi (C_{max}) baloksavirja zmanjšala za 48 % (geometrična sredina (KV %) 67,6 (40,0) v primerjavi s 130 (24,1) ng/ml) in površina pod krivuljo (AUC_{0-inf}) za 36 % (geometrična sredina (SD) 4540 (38,8) v primerjavi s 7090 (19,6) ng.h/ml) pri uporabi s hrano (z obrokom, ki je vseboval približno 400 do 500 kcal, vključno s 150 kcal iz maščob) glede na uporabo na tešče. T_{max} se v prisotnosti hrane ni spremenil. V kliničnih študijah ni bilo klinično pomembnih razlik v učinkovitosti, če so baloksavir uporabljali s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Študija *in vitro* je pokazala od 92,9- do 93,9-odstotno vezavo baloksavirja na beljakovine v človeškem serumu, predvsem na albumin. Navidezni volumen porazdelitve baloksavirja v terminalni eliminacijski fazi (V_z/F) po enkratni peroralni uporabi marboksilbaloksavirata je pri preiskovancih belcih približno 1180 l, pri japonskih preiskovancih pa 647 l. Ocene populacijskih farmakokinetičnih parametrov so bile: 260 l za navidezni periferni volumen porazdelitve (V_p/F), 489 l za navidezni centralni volumen porazdelitve (V_c/F) pri azijski oziroma 735 l pri neazijski populaciji.

Biotransformacija

Baloksavir se presnovi predvsem z UGT1A3, s čimer nastane glukuronid, in v majhni meri s CYP3A4, s čimer nastane sulfoksid.

Študije medsebojnega delovanja zdravil

Na podlagi ugotovitev študij medsebojnega delovanja zdravil *in vitro* in *in vivo* ni pričakovati, da bi marboksilbaloksavirat in baloksavir zavirala izoencime družin CYP ali UGT ali da bi pomembno inducirala encime CYP.

Na podlagi ugotovitev študij prenašalcev *in vitro* in študij medsebojnega delovanja zdravil *in vivo* ni pričakovati pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj med marboksilbaloksaviratom ali baloksavirjem in zdravili, ki so substrati naslednjih prenašalcev: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ali MATE2K.

Odstranjevanje

Po uporabi enkratnega peroralnega odmerka 40 mg s [^{14}C] označenega marboksilbaloksavirata je bil delež celotne radioaktivnosti, izločene v blatu, 80,1 % uporabljenega odmerka, delež radioaktivnosti, izločene v urinu, pa 14,7 % (v obliki baloksavirja se je v urinu izločilo 3,3 % uporabljenega odmerka in v blatu 48,7 %).

Izločanje

V populacijski farmakokinetični analizi so ocenili navidezni peroralni očistek (CL/F) baloksavirja: 5,47 l/h pri azijski in 11,02 l/h pri neazijski populaciji. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize sta se navidezni peroralni očistek (CL/F) baloksavirja in navidezni volumen porazdelitve za osrednji prostor (V_c/F) povečevala s telesno maso z različnimi eksponenti, zato je razpolovni čas krajši pri bolnikih z manjšo telesno maso (t.j. krajši $t_{1/2}$ pri pediatričnih bolnikih v primerjavi z odraslimi (glejte preglednico 9 in podpoglavje "Rasa" spodaj)).

Preglednica 9. Razpolovni čas baloksavirja glede na starost in raso

	Starost < 12 let		Starost ≥ 12 let	
	Neazijci	Azijci	Neazijci	Azijci
$t_{1/2}$ (h) Povprečje (SD)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

Navidezni terminalni razpolovni čas izločanja ($t_{1/2,z}$) baloksavirja po enkratni peroralni uporabi marboksilbaloksavirata je bil pri preiskovancih belcih 79,1 ure pri odraslih, 50,3 ure pri mladostnikih in 29,4 ure pri otrocih.

Linearnost/nelinearnost

Po enkratni peroralni uporabi marboksilbaloksavirata ima baloksavir v razponu odmerkov od 6 mg do 80 mg linearno farmakokinetiko.

Posebne populacije

Telesna masa

Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da je telesna masa pomembna od starosti neodvisna sopspremenljivka za farmakokinetiko baloksavirja. Priporočila za odmerjanje marboksilbaloksavirata pri odraslih in pediatričnih bolnikih temeljijo na telesni masi (glejte poglavje 4.2).

Spol

Populacijska farmakokinetična analiza ni odkrila klinično pomembnega vpliva spola na farmakokinetiko baloksavirja. Prilagoditev odmerka glede na spol ni potrebna.

Rasa

V populacijski farmakokinetični analiz so ugotovili, da je rasa (poleg telesne mase) od starosti neodvisna sopspremenljivka pri CL/F in Vc/F baloksavirja, vendar odmerka marboksilbaloksavirata zaradi rase ni treba prilagoditi.

Starost

Populacijska farmakokinetična analiza z uporabo koncentracij baloksavirja v plazmi iz kliničnih študij pri preiskovancih, starih od 1 do 85 let, ni pokazala, da bi bila starost pomembna sopspremenljivka pri farmakokinetiki baloksavirja. V populacijski farmakokinetični analizi, ki je vključevala 57 pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, je starost pomembno vplivala na CL/F baloksavirja; razpolovni čas zorenja je bil ocenjen na 38,3 tedna. Prilagoditev odmerka marboksilbaloksavirata glede na starost kljub temu ni potrebna.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične podatke o baloksavirju so zbrali pri bolnikih v starosti od 3 tednov do < 12 let. Telesni masi prilagojena shema odmerjanja (2 mg/kg pri do 20 kg in 40 mg pri ≥ 20 kg) pri pediatrični populaciji zagotavlja podobno izpostavljenost baloksavirju kot terapevtski odmerki marboksilbaloksavirata pri odraslih (40 mg za odrasle bolnike telesno maso < 80 kg in 80 mg za odrasle bolnike telesno maso ≥ 80 kg) pri azijski in neazijski populaciji (glejte preglednico 10).

Preglednica 10. Povprečni (5. – 95. percentil) farmakokinetični parametri baloksavirja pri neazijskih bolnikih, starih 3 tedne in več, ki so prejeli enkratni peroralni odmerek marboksilbaloksavirata

Starostna skupina	Odmerna 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 dni	1 mg/kg**	1	2640 [NA, NA]****	66,9 [NA, NA]	8,71 [NA, NA]	5 [NA, NA]	23,4 [NA, NA]
28 dni – < 3 mesece	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 mesece - < 1 leto	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 leti	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 let	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 let	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 let in več	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]

* Omerne skupine so določene glede na telesno maso: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg - < 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

** Za starostne kategorije brez farmakokinetičnih opazovanj pri priporočenem odmerku marboksilbaloksavirata populacijsko farmakokinetično modeliranje napoveduje, da odmerek 2 mg/kg pri otrocih, starih od 22 dni do 3 mesecev, povzroči podobno izpostavljenost kot pri odraslih in starejših otrocih.

*** NA = ni na voljo

Farmakokinetika baloksavirja pri pediatričnih bolnikih do 3 tednov starosti ni ugotovljena.

Starejše osebe

Farmakokinetični podatki, zbrani pri 181 bolnikih, starih ≥ 65 let, kažejo, da je bila izpostavljenost baloksavirju v plazmi podobna kot pri bolnikih, starih od ≥ 12 do 64 let.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh A in B) v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami z normalnim delovanjem jeter niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki baloksavirja.

Farmakokinetike pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso ocenili (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Vplivov okvare ledvic na farmakokinetiko marboksilbaloksavirata ali baloksavirja niso ovrednotili. Ni pričakovati, da bi okvara ledvic spremenila izločanje marboksilbaloksavirata ali baloksavirja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, akutne toksičnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Podaljšanje protrombinskega časa in aktiviranega delnega tromboplastinskega časa so opazili pri podganah pri izpostavljenostih, ki so bile vsaj enake izpostavljenosti pri človeku na podlagi AUC_{0-24h} pod določenimi eksperimentalnimi pogoji, to je na tešče in ko je bila hrana avtoklavirana ali obdelana s sevanjem, kar je povzročilo stanje omejene količine ali pomanjkanja vitamina K. Teh učinkov niso opazili v študijah na opicah, ki so trajale do 4 tedne pri največjem preskušenem odmerku, enakovrednem 8-kratni izpostavljenosti pri človeku na podlagi AUC_{0-24h} . Pripisuje se jim omejen klinični pomen.

Študij kancerogenosti z marboksilbaloksaviratom niso izvedli.

Predzdravilo marboksilbaloksavirat in aktivna oblika, baloksavir, ne veljata za genotoksična, saj sta bila negativna v bakterijskem preizkusu reverzne mutacije in mikrojedrnem preizkusu na sesalskih celicah v kulturi, marboksilbaloksavirat pa je bil negativen v mikrojedrnem preizkusu na glodalcih *in vivo*.

Marboksilbaloksavirat, uporabljen peroralno pri podganjih samcih in samicah v odmerkih, ki so glede na AUC_{0-24h} povzročili izpostavljenost, enakovredno 5-kratni izpostavljenosti pri človeku, ni vplival na plodnost.

Marboksilbaloksavirat ni povzročil malformacij pri podganah ali kuncih.

Študija embriofetalnega razvoja s peroralno uporabljenim marboksilbaloksaviratom v dnevni odmerkih pri podganah od 6. do 17. dne gestacije ni pokazala znakov toksičnih učinkov za samice-matere ali plod vse do največjega preskušane odmerka, ki je glede na AUC_{0-24h} povzročil izpostavljenost, enakovredno 5-kratni izpostavljenosti pri človeku.

Pri kuncih je odmerek, ki je glede na AUC_{0-24h} povzročil izpostavljenost, enakovredno 14-kratni izpostavljenosti pri človeku po največjem priporočenem odmerku za človeka, povzročil toksične učinke s posledičnimi splavi in bistveno večjo pojavnost plodov s skeletno spremembo (vratno rebro). Skeletne spremembe so se reabsorbirale med procesom rasti sosednjih vratnih vretenc. Odmerek, ki je glede na AUC_{0-24h} povzročil izpostavljenost, enakovredno 6-kratni izpostavljenosti pri človeku, pri kuncih ni povzročil neželenih učinkov.

Pred- in ponatalna študija pri podganah ni pokazala z marboksilbaloksaviratom povezanih neželenih izsledkov pri samicah-materah in mladičih vse do največjega testiranega odmerka, ki je glede na AUC_{0-24h} povzročil izpostavljenost, enakovredno 5-kratni izpostavljenosti pri človeku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni koloidni silicijev dioksid (E 551)
hipromeloza (E 464)
maltitol (E 965)
manitol (E 421)
povidon K25 (E 1201)
natrijev klorid
aroma jagode (vsebuje propilenglikol)
sukraloza (E 955)
smukec (E 553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

Porabite v 10 urah po rekonstituciji.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pred rekonstitucijo: Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Steklениčko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Po rekonstituciji: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenička jantarne barve z navojno zaporko z zaščito pred poseganjem, varno za otroke.

Ena škatla vsebuje: 1 stekleničko, 1 vtisni nastavek za stekleničko, 1 merilno čašo, 3-ml peroralno brizgo z oranžnim batom in 10-ml peroralno brizgo s prozornim batom.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Stekleničke ne stresajte.

Pazite, da zdravilo ne pride v stik s kožo.

Priporočljivo je, da zdravilo Xofluza zrnca za peroralno suspenzijo rekonstituirajo zdravstveni delavci pred izdajo bolniku. Če je treba, pa lahko peroralno suspenzijo rekonstituirajo bolnik ali njegov skrbnik. Če peroralno suspenzijo pripravi bolnik ali njegov skrbnik, mu je treba naročiti, da mora pred pripravo in dajanjem zdravila prebrati navodila za uporabo.

Zdravilo Xofluza zrnca za peroralno suspenzijo je treba zaužiti takoj ali v 10 urah po rekonstituciji. Če suspenzija ni uporabljena v 10 urah po rekonstituciji, jo je treba zavreči.

Priprava peroralne suspenzije

- 1 Previdno potrkajte po dnu stekleničke, da boste zrahljali zrnca.
- 2 Zrnecem dodajte 20 ml pitne vode, odmerjenih z uporabo merilne čaše.
- 3 Steklениčke ne stresajte.
- 4 Previdno vrtite suspenzijo, da bodo zrnca enakomerno suspendirana.
- 5 Na nalepko stekleničke vpišite čas »Zavržite po« (10 ur od časa rekonstitucije).
- 6 Navedite volumen peroralne suspenzije (2 mg/ml), ki ga je treba odvzeti, glede na telesno maso (glejte preglednico 1).

Po rekonstituciji je suspenzija sivkasto bele, bele ali svetlo rumene motne barve.

Za vse podrobnosti o pripravi in dajanju zdravila Xofluza zrnca za peroralno suspenzijo glejte navodila za uporabo, ki so priložena v škatli.

Preverite proizvajalčeva navodila za velikost in dimenzije sonde za enteralno hranjenje.

Za dajanje po enteralni sondi za hranjenje suspenzijo izvlecite z enteralno brizgo. Pred in po enteralnem dajanju splaknite z 1 ml vode.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1500/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 07. januar 2021
Datum zadnjega podaljšanja: 17. november 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Xofluza 10 mg/ml zrnca v vrečici
Xofluza 30 mg/ml zrnca v vrečici
Xofluza 40 mg/ml zrnca v vrečici

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Xofluza 10 mg zrnca v vrečici

Ena vrečica vsebuje 500 mg zrnca, kar ustreza 10 mg marboksilbaloksavirata.

Pomožni snovi z znanim učinkom

Ena 10 mg vrečica vsebuje manj kot 1 mmol (23,0 mg) natrija in 175 mg maltitola.

Xofluza 30 mg zrnca v vrečici

Ena vrečica vsebuje 1500 mg zrnca, kar ustreza 30 mg marboksilbaloksavirata.

Pomožni snovi z znanim učinkom

Ena 30 mg vrečica vsebuje manj kot 1 mmol (23,0 mg) natrija in 525 mg maltitola.

Xofluza 40 mg zrnca v vrečici

Ena vrečica vsebuje 2000 mg zrnca, kar ustreza 40 mg marboksilbaloksavirata.

Pomožni snovi z znanim učinkom

Ena 40 mg vrečica vsebuje 1,03 mmol (ali 23,6 mg) natrija in 700 mg maltitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zrnca v vrečici
bela do svetlo rumena zrnca

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje gripe

Zdravilo Xofluza je indicirano za zdravljenje gripe brez zapletov pri bolnikih, starih 3 tedne ali več.

Profilaksa gripe po izpostavljenosti virusu

Zdravilo Xofluza je indicirano za profilakso gripe po izpostavljenosti virusu pri osebah, starih 3 tedne ali več.

Zdravilo Xofluza je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje gripe

Enkratni odmerek marboksilbaloksavirata je treba vzeti čim prej v 48 urah po začetku simptomov.

Profilaksa gripe po izpostavljenosti virusu

Enkratni odmerek marboksilbaloksavirata je treba vzeti čim prej v 48 urah po tesnem stiku z osebo, za katero je znano, da ima gripo, ali za katero obstaja sum, da ima gripo (glejte poglavje 5.1).

Odrasli, mladostniki, otroci in dojenčki (≥ 3 tedne starosti)

Priporočeni enkratni peroralni odmerek marboksilbaloksavirata je odvisen od bolnikove telesne mase (glejte preglednico 1).

Odrasli, mladostniki in otroci s telesno maso ≥ 20 kg, ki lahko pogoltnejo tablete, lahko namesto tega prejmejo zdravilo Xofluza v tabletah v odmerku 40 mg ali 80 mg, odvisno od njihove telesne mase. Za informacije o odmerku glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tablete zdravila Xofluza.

Preglednica 1. Odmerjanje marboksilbaloksavirata glede na bolnikovo telesno maso (≥ 3 tedne starosti)

Bolnikova telesna masa (kg)	Priporočeni enkratni odmerek marboksilbaloksavirata za kategorijo na podlagi telesne mase^a
< 9 kg	2 mg/kg ^b
Od ≥ 9 kg do < 15 kg	20 mg ^c
Od ≥ 15 kg do < 20 kg	30 mg
Od ≥ 20 kg do < 80 kg	40 mg
≥ 80 kg	80 mg ^d

^a Kategorija na podlagi telesne mase se nanaša na telesno maso ≥ 9 kg. Pri telesni masi < 9 kg se uporablja odmerjanje na podlagi telesne mase.

^b Pripravo in dajanje suspenzije (2 mg/ml) mora izvesti zdravstveni delavec. Za odmerek 2 mg/kg je potrebna 40-mg vrečica. Odmerite 1 ml suspenzije na kg (telesne mase), npr. otrok s telesno maso 8 kg mora prejeti 8 ml suspenzije.

^c Za odmerek je potrebno 2x zdravilo Xofluza 10 mg zrnca v vrečici.

^d Za odmerek je potrebno 2x zdravilo Xofluza 40 mg zrnca v vrečici.

Na voljo ni kliničnih podatkov o uporabi ponovljenega odmerka marboksilbaloksavirata za zdravljenje gripe brez zapletov ali za profilakso po izpostavljenosti virusu v kateri koli sezoni gripe.

Posebne populacije

Starejše osebe

Starejšim osebam odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh A ali B) odmerka ni treba prilagoditi. Varnosti in učinkovitosti marboksilbaloksavirata pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) niso dokazali.

Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost marboksilbaloksavirata pri nedonošenčkih in otrocih, mlajših od 3 tednov, nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna ali enteralna uporaba.

Zdravilo Xofluza se lahko vzame s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Zrnc in zrnc, zmešanih s pitno vodo, se ne sme mešati s hrano. Vsako mešanje zunaj priporočil je odgovornost zdravstvenega delavca ali uporabnika.

Zdravila Xofluza se ne sme jemati z izdelki, ki vsebujejo polivalentne katione, kot so odvajala, antacidi ali peroralna prehranska dopolnila, ki vsebujejo železo, cink, selen, kalcij ali magnezij (glejte poglavje 4.5).

Za navodila o pripravi zrnc zdravila Xofluza pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Priporočeni odmerek se lahko da po enteralni sondi za hranjenje. Sondo je treba pred dajanjem zdravila Xofluza in po njem sprati z vodo. Pri dajanju zdravila po sondi za hranjenje upoštevajte navodila proizvajalca; glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Natrij

10-mg in 30-mg zrnca v vrečici vsebujejo manj kot 23 mg natrija na vrečico, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

40-mg zrnca v vrečici vsebujejo 23,6 mg natrija na vrečico. To je enako 1,2 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Maltitol

To zdravilo vsebuje 175 mg, 525 mg oziroma 700 mg maltitola na 10-mg, 30-mg oziroma 40-mg zrnca v vrečici. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vplivi drugih zdravil na marboksilbaloksavirat ali njegov aktivni presnovek baloksavir

Izdelki, ki vsebujejo polivalentne katione, lahko zmanjšajo koncentracijo baloksavirja v plazmi. Zdravila Xofluza se ne sme jemati z izdelki, ki vsebujejo polivalentne katione, kot so odvajala, antacidi ali peroralna prehranska dopolnila, ki vsebujejo železo, cink, selen, kalcij ali magnezij.

Imunski odziv na virus gripe

Študij medsebojnega delovanja med cepivi proti gripi in marboksilbaloksaviratom niso izvedli. V študijah naravno pridobljene gripe zdravljenje z zdravilom Xofluza ni okrnilo humoralnega odziva protiteles na okužbo z virusom gripe.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi marboksilbaloksavirata pri nosečnicah podatkov ni ali jih je malo.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnosti se je uporabi zdravila Xofluza med nosečnostjo bolje izogniti.

Dojenje

Ni znano, ali se marboksilbaloksavirat ali baloksavir pri človeku izločata v materino mleko. Marboksilbaloksavirat in njegovi presnovki se izločajo v mleko doječih podgan.

Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Xofluza, pri čemer je treba upoštevati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

V študijah marboksilbaloksavirata na živalih niso opazili učinkov na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Xofluza nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Preobčutljivostne reakcije so opazili v obdobju po prihodu zdravila na trg; poročila vključujejo anafilaksijo/anafilaktične reakcije in manj hude oblike preobčutljivostnih reakcij, vključno z urtikarijo in angioedemom. Od teh neželenih učinkov so v kliničnih študijah opazili samo urtikarijo; ocenjena kategorija pogostnosti je bila »občasni«.

Seznam neželenih učinkov

Na podlagi spontanih poročil in primerov iz programov neintervencijskih študij so v obdobju po prihodu zdravila na trg zabeležili naslednje neželene učinke marboksilbaloksavirata (preglednica 2). Neželeni učinki zdravila so navedeni po organskih sistemih po MedDRA, ocena kategorije pogostnosti za posamezen neželen učinek pa temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov). Znotraj posamezne kategorije pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2. Neželeni učinki, ugotovljeni pri odraslih, mladostnikih in pediatričnih bolnikih po prihodu zdravila na trg

Organski sistem	Neželeni učinek (prednostni izraz, MedDRA)	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	anafilaksija ^a	neznana pogostnost
	anafilaktične reakcije ^a	neznana pogostnost
	preobčutljivost ^a	neznana pogostnost
Bolezni prebavil	driska ^b	pogosti
	bruhanje ^b	pogosti
	ishemični kolitis ^a	neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja	urtikarija ^b	občasni
	angioedem ^a	neznana pogostnost

^aNi bilo poročano v kliničnih študijah.

^bIzračun pogostnosti temelji na zaključenih kliničnih študijah.

Pediatrična populacija

Varnostne značilnosti marboksilbaloksavirata pri pediatričnih bolnikih (v starosti od 3 tednov do < 12 let) so ugotovljene na podlagi podatkov iz študij zdravljenja in profilakse po izpostavljenosti virusu ter pri bolnikih, starih 5 let in več, iz študije prenosa gripe v gospodinjstvu. Preglednica 3 prikazuje neželene učinke zdravila, ugotovljene v kliničnih preskušanjih.

V obdobju po prihodu zdravila na trg so pri pediatrični populaciji poročali o anafilaktični reakciji, anafilaksiji, urtikariji in angioedemu (otekanju obraza, vek in ustnic) (glejte preglednico 2).

Preglednica 3. Neželeni učinki pri otrocih, ugotovljeni v kliničnih preskušanjih

Organski sistem	Neželeni učinek (prednostni izraz, MedDRA)	Pogostnost
Bolezni prebavil	driska	pogosti
	bruhanje	pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	pogosti

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročila o prevelikem odmerjanju marboksilbaloksavirata izvirajo iz kliničnih preskušanj in iz obdobja po prihodu zdravila na trg. V večini primerov, v katerih so poročali o prevelikem odmerjanju, niso zabeležili neželenih učinkov. Podatkov ni dovolj, da bi lahko ugotovili, kakšne simptome je mogoče pričakovati zaradi prevelikega odmerjanja.

Ukrepanje

Za zdravilo Xofluza ni znanega specifičnega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti standardno podporno medicinsko oskrbo glede na bolnikove znake in simptome.

Baloksavir je v veliki meri vezan na beljakovine v serumu, zato ni pričakovati, da bi ga z dializo odstranili v pomembni meri.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, druga zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij. Oznaka ATC: J05AX25.

Mehanizem delovanja

Marboksilbaloksavirat je predzdravilo; predzdravilo se s hidrolizo pretvori v baloksavir, aktivno obliko, ki deluje proti gripi. Baloksavir deluje na od cap odvisno endonukleazo (CEN – cap-dependent endonuclease). To je za virus gripe specifičen encim v podenoti PA (polymerase acidic) virusnega RNK polimeraznega kompleksa, zato baloksavir zavre prepisovanje virusnega genoma in s tem replikacijo virusa gripe.

Aktivnost in vitro

50-% inhibicijska koncentracija (IC_{50}) baloksavirja v preizkusu zaviranja encimov je bila za viruse gripe tipa A od 1,4 do 3,1 nmol/l in za viruse gripe tipa B od 4,5 do 8,9 nmol/l.

V preizkusu na celični kulturi MDCK je bila mediana 50-% učinkovita koncentracija (EC_{50}) baloksavirja 0,73 nmol/l ($n = 31$; razpon: 0,20-1,85 nmol/l) za seve podtipa A/H1N1, 0,83 nmol/l ($n = 33$; razpon: 0,35-2,63 nmol/l) za seve podtipa A/H3N2 in 5,97 nmol/l ($n = 30$; razpon: 2,67-14,23 nmol/l) za seve tipa B.

V preizkusu zmanjšanja virusnega titra na celicah MDCK je bila 90-% učinkovita koncentracija (EC_{90}) baloksavirja v razponu od 0,46 do 0,98 nmol/l za podtipa virusov A/H1N1 in A/H3N2, od 0,80 do 3,16 nmol/l za aviarna podtipa virusov A/H5N1 in A/H7N9 ter od 2,21 do 6,48 nmol/l za viruse tipa B.

Odpornost

Virusi, nosilci mutacij PA/I38T/F/M/N/S ali mutacije PA/T20K, izbrani *in vitro* ali v kliničnih študijah, kažejo manjšo občutljivost za baloksavir. Mutacije PA/I38T/F/M/N/S so povzročile povečanje vrednosti EC_{50} : od 11- do 57-krat za viruse gripe tipa A in od 2- do 8-krat za viruse gripe tipa B. Mutacija PA/T20K je povzročila 7-kratno povečanje vrednosti EC_{50} za viruse gripe tipa B.

V štirih študijah faze III zdravljenja gripe brez zapletov in študiji faze IIIb prenosa gripe v gospodinjstvu v izhodiščnih izolatih niso odkrili odpornosti na baloksavir. V dveh študijah zdravljenja z marboksilbaloksaviratom pri odraslih in mladostnikih so med zdravljenjem nastale mutacije PA/I38T/M/N ugotovili pri 36/370 (9,7 %) in 15/290 (5,2 %) bolnikov, zdravljenih z marboksilbaloksaviratom, niso pa jih ugotovili pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

V študiji faze III profilakse po izpostavljenosti virusu (Blockstone (1719T0834)) so mutacije PA/I38T/M ugotovili pri 10 od 374 (2,7 %) oseb, zdravljenih z marboksilbaloksaviratom. Substitucij PA/I38 niso ugotovili pri preiskovancih, ki so dobili placebo, razen pri dveh preiskovancih, ki sta prejela marboksilbaloksavirat kot rešilno zdravilo.

V študiji faze IIIb prenosa gripe v gospodinjstvu so bile v skupini, zdravljeni z marboksilbaloksaviratom, med zdravljenjem nastale mutacije PA/I38M/N/T odkrite pri 15 od 208 indeksnih bolnikov, okuženih z gripo (7,2 %).

V študiji faze III so pri pediatričnih bolnikih, starih < 1 leto (Ministone-1 (CP40559)), v terapevtski skupini z marboksilbaloksaviratom med zdravljenjem nastale mutacije PA/I38T in PA/T20K ugotovili pri 2 od 13 (15,4 %) preiskovancev, okuženih z gripo.

V študiji faze III profilakse po izpostavljenosti virusu (glejte spodaj) so mutacije PA/I38T/M ugotovili pri 10 od 374 (2,7 %) oseb, zdravljenih z marboksilbaloksaviratom. Substitucij PA/I38 niso ugotovili pri preiskovancih, ki so dobili placebo, razen pri dveh preiskovancih, ki sta prejela marboksilbaloksavirat kot rešilno zdravilo.

Baloksavir je *in vitro* aktiven proti virusom gripe, ki veljajo za odporne proti zaviralcem nevraminidaze, vključno s sevi z naslednjimi mutacijami: H274Y v A/H1N1, E119V in R292K v A/H3N2, R152K in D198E v virusu tipa B, H274Y v A/H5N1, R292K v A/H7N9.

Klinična preskušanja

Zdravljenje gripe brez zapletov

Odrasli in mladostniki

Capstone 1 (1601T0831) je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična študija faze III, ki so jo izvedli na Japonskem in v ZDA za oceno učinkovitosti in varnosti enkratnega peroralnega odmerka marboksilbaloksavirata v obliki tablete v primerjavi s placebom in oseltamivirjem pri zdravih odraslih in mladostnikih (starih od ≥ 12 do ≤ 64 let) z gripo brez zapletov. Bolnike so randomizirali v skupine, ki so prejemale ali marboksilbaloksavirat (bolniki s telesno maso od 40 do < 80 kg so dobili 40 mg in bolniki s telesno maso ≥ 80 kg so dobili 80 mg) ali 75 mg oseltamivirja dvakrat na dan 5 dni (le bolniki, stari ≥ 20 let) ali placebo. Zdravilo je bilo uporabljeno v 48 urah po prvem pojavu simptomov.

Vključenih je bilo skupno 1436 bolnikov (od tega 118, starih od ≥ 12 let do ≤ 17 let) v sezoni gripe na severni polobli 2016-2017. Prevladujoči sevi virusov gripe v tej študiji so bili podtip A/H3 (od 84,8 % do 88,1 %), ki sta mu sledila tip B (od 8,3 % do 9,0 %) in podtip A/H1N1pdm (od 0,5 % do 3,0 %). Primarni opazovani dogodek je bil čas do olajšanja simptomov (kašlja, vnetja žrela, glavobola, zamašenosti nosu, zvišane telesne temperature ali mrzlice, bolečin v mišicah ali sklepov in utrujenosti) (TTAS – time to alleviation of symptoms). Marboksilbaloksavirat je v primerjavi s placebom statistično značilno skrajšal čas do olajšanja simptomov (preglednica 4).

Preglednica 4. Capstone 1: Čas do olajšanja simptomov (marboksilbaloksavirat v primerjavi s placebom), populacija ITTI*

Čas do olajšanja simptomov (mediana [ure])			
Marboksilbaloksavirat 40/80 mg (95-% IZ) n = 455	Placebo (95-% IZ) n = 230	Razlika med marboksilbaloksaviratom in placebom (95-% IZ za razliko)	Vrednost p
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

IZ: interval zaupanja

*ITTI: populacijo okuženih z namenom zdravljenja (ITTI – Intention-to-treat Infected population) so sestavljali bolniki s potrjeno diagnozo gripe, ki so prejeli študijsko zdravilo. Potrditev gripe je temeljila na rezultatih RT-PCR 1. dan.

Primerjava skupine, ki je dobila marboksilbaloksavirat, in skupine, ki je dobila oseltamivir, ni pokazala statistično značilne razlike v TTAS (53,5 ure v prvi in 53,8 ure v drugi skupini).

Mediani (95-% IZ) TTAS je bil 49,3 ure (44,0; 53,1) za marboksilbaloksavirat in 82,1 ure (69,5; 92,9) za placebo pri bolnikih, ki so bili simptomatski > 0 do ≤ 24 ur, ter 66,2 ure (54,4; 74,7) za marboksilbaloksavirat in 79,4 ure (69,0; 91,1) za placebo pri bolnikih, ki so imeli simptome > 24 do ≤ 48 ur.

Mediani čas do znižanja zvišane telesne temperature pri bolnikih, ki so dobili marboksilbaloksavirat, je bil 24,5 ure (95-% IZ: 22,6; 26,6) in pri bolnikih, ki so dobili placebo, 42,0 ure (95-% IZ: 37,4;

44,6). Trajanje zvišane telesne temperature se med skupino, ki je dobila marboksilbaloksavirat, in skupino, ki je dobila oseltamivir, ni razlikovalo.

Capstone 2 (1602T0832) je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična študija faze III za oceno učinkovitosti in varnosti enkratnega peroralnega odmerka marboksilbaloksavirata v obliki tablet v primerjavi s placebom in oseltamivirjem pri odraslih in mladostnikih (starih ≥ 12 let) z gripo brez zapletov, ki so imeli vsaj en dejavnik ali okoliščino, zaradi katere bi lahko imeli večje tveganje za razvoj zapletov. Bolnike so randomizirali v skupine, ki so prejeli ali enkratni peroralni odmerek marboksilbaloksavirata (glede na telesno maso kot v študiji Capstone 1) ali oseltamivir 75 mg dvakrat na dan 5 dni ali placebo. Zdravilo je bilo uporabljeno v 48 urah po prvem pojavu simptomov.

Od skupno 2184 bolnikov je bilo 59 bolnikov starih ≥ 12 do ≤ 17 let, 446 bolnikov ≥ 65 do ≤ 74 let, 142 bolnikov ≥ 75 do ≤ 84 let in 14 bolnikov ≥ 85 let. Prevladujoča seva virusov gripe v tej študiji sta bila podtip A/H3 (od 46,9 % do 48,8 %) in tip B (od 38,3 % do 43,5 %). Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil čas do izboljšanja simptomov gripe (kašlja, vnetja žrela, glavobola, zamašenosti nosu, zvišane telesne temperature ali mrzlice, bolečin v mišicah ali sklepkih in utrujenosti) (TTIS – time to improvement of influenza symptoms). Marboksilbaloksavirat je v primerjavi s placebom statistično značilno skrajšal čas do izboljšanja simptomov gripe (preglednica 5).

Preglednica 5. Capstone 2: Čas do izboljšanja simptomov gripe (marboksilbaloksavirat v primerjavi s placebom), populacija ITTI

Čas do izboljšanja simptomov gripe (mediana [ure])			
Marboksilbaloksavirat 40/80 mg (95-% IZ) n = 385	Placebo (95-% IZ) n = 385	Razlika med marboksilbaloksaviratom in placebom (95-% IZ za razliko)	Vrednost p
73,2 (67,2; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Primerjava skupine, ki je dobila marboksilbaloksavirat, in skupine, ki je dobila oseltamivir, ni pokazala statistično značilne razlike v TTIS (73,2 ure v prvi in 81,0 ure v drugi).

Mediani (95-% IZ) TTIS je bil 68,6 ure (62,4; 78,8) za marboksilbaloksavirat in 99,1 ure (79,1; 112,6) za placebo pri bolnikih, ki so bili simptomatski > 0 do ≤ 24 ur, ter 79,4 ure (67,9; 96,3) za marboksilbaloksavirat in 106,7 ure (92,7; 125,4) za placebo pri bolnikih, ki so imeli simptome > 24 do ≤ 48 ur.

Za bolnike, okužene s tipom virusa A/H3, je bil mediani TTIS v skupini z marboksilbaloksaviratom krajši kakor v skupini s placebom, ne pa tudi v primerjavi s skupino z oseltamivirjem (glejte preglednico 6). V podskupini bolnikov, okuženih z virusom tipa B, je bil mediani TTIS v skupini z marboksilbaloksaviratom krajši kakor v skupinah z oseltamivirjem ali placebom (glejte preglednico 6).

Preglednica 6. Čas do izboljšanja simptomov pri različnih podtipih virusa gripe, populacija ITTI

Čas do izboljšanja simptomov gripe (ure) Mediana [95-% IZ]			
Virus	Marboksilbaloksavirat	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

Mediani čas do znižanja zvišane telesne temperature je bil v skupini z marboksilbaloksaviratom 30,8 ure (95-% IZ: 28,2; 35,4) in v skupini s placebom 50,7 ure (95-% IZ: 44,6; 58,8). Med skupino z marboksilbaloksaviratom in skupino z oseltamivirjem niso ugotovili jasnih razlik.

Celotna pojavnost z gripo povezanih zapletov (smrti, sprejemov v bolnišnico, sinuzitisa, vnetja srednjega ušesa, bronhitisa in/ali pljučnice) je bila v skupini z marboksilbaloksaviratom 2,8 % (11/388 bolnikov), v skupini s placebom pa 10,4 % (40/386 bolnikov). Celotna pojavnost z gripo povezanih zapletov je bila v skupini z marboksilbaloksaviratom v primerjavi s skupino s placebom manjša predvsem zaradi manjše pojavnosti bronhitisa (1,8 % v primerjavi s 6,0 %) in sinuzitisa (0,3 % v primerjavi z 2,1 %).

Pediatrični bolniki (v starosti od 1 do < 12 let)

Ministone-2 (CP40563) je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična, z učinkovino nadzorovana študija za oceno varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike enkratnega peroralnega odmerka marboksilbaloksavirata v obliki zrnca za peroralno suspenzijo v primerjavi z oseltamivirjem pri sicer zdravih pediatričnih bolnikih (v starosti od 1 do < 12 let) s simptomi, podobnimi gripi.

Skupno 173 bolnikov so v razmerju 2 : 1 randomizirali ali na en peroralen odmerek marboksilbaloksavirata na podlagi telesne mase (2 mg/kg za bolnike s telesno maso < 20 kg ali 40 mg za bolnike s telesno maso ≥ 20 kg) ali na oseltamivir (odmerek glede na telesno maso) za 5 dni. Če je bilo treba, so bolniki lahko dobili paracetamol. V študijo so bili vključeni bolniki, ki so imeli gostiteljske dejavnike tveganja za pojav zapletov (14 % (25/173)). Prevladujoči sev virusa gripe v tej študiji je bil podtip A/H3. Primarni cilj je bila primerjava varnosti enkratnega odmerka marboksilbaloksavirata in 5-dnevnega jemanja oseltamivirja dvakrat na dan. Sekundarni cilj je bila primerjava učinkovitosti marboksilbaloksavirata in oseltamivirja na podlagi opazovanih dogodkov učinkovitosti, vključno s časom do olajšanja znakov in simptomov gripe (kašelj in nosni simptomi, čas vrnitve k normalnemu zdravju in dejavnostim ter trajanje zvišane telesne temperature).

Čas do olajšanja znakov in simptomov gripe je bil v skupini z marboksilbaloksaviratom (mediana 138,1 ure [95-% IZ: 116,6; 163,2]) primerljiv tistemu v skupini z oseltamivirjem (mediana 150 ur [95-% IZ: 115,0; 165,7]) (glejte preglednico 7).

Preglednica 7. Čas do olajšanja znakov in simptomov gripe, populacija ITTI

Čas do olajšanja simptomov (mediana [ure])	
marboksilbaloksavirat (95-% IZ) n = 80	oseltamivir (95-% IZ) n = 43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Mediano trajanje zvišane telesne temperature je bilo v skupini z marboksilbaloksaviratom (41,2 ure [95-% IZ: 24,5; 45,7]) primerljivo tistemu v skupini z oseltamivirjem (46,8 ure [95-% IZ: 30,0; 53,5]).

Celotna pojavnost z gripo povezanih zapletov (smrti, sprejemov v bolnišnico, pljučnice, bronhitisa, sinuzitisa, vnetja srednjega ušesa, encefalitisa/encefalopatije, febrilnih konvulzij, miozitis) je bila v skupini z marboksilbaloksaviratom 7,4 % (6/81 bolnikov) in v skupini z oseltamivirjem 7 % (3/43 bolnikov). Pojavnost vnetja srednjega ušesa je bila v skupini z marboksilbaloksaviratom 3,7 % (3/81 bolnikov) in v skupini z oseltamivirjem 4,7 % (2/43 bolnikov). Sinuzitis, pljučnica in bronhitis so se pojavili pri enem bolniku v skupini z marboksilbaloksaviratom, febrilne konvulzije pa pri enem bolniku v skupini z oseltamivirjem.

Pediatrični bolniki (stari < 1 leto)

Ministone-1 (CP40559) je bila multicentrična, odprta študija z eno skupino, v kateri so ocenjevali varnost, farmakokinetiko in učinkovitost enkratnega peroralnega odmerka marboksilbaloksavirata pri

pediatričnih bolnikov (starih < 1 leto) s simptomi, podobnimi gripi. Najmlajši vključeni bolnik je bil star 3 tedne. Ekstrapolacija učinkovitosti na < 1 leto je temeljila na primerljivi izpostavljenosti pri odraslih in starejših otrocih.

Skupno 48 bolnikov je prejelo enkratni peroralni odmerek marboksilbaloksavirata na podlagi telesne mase in starosti (2 mg/kg za bolnike, stare ≥ 3 mesece ($n = 39$), 1 mg/kg za bolnike, stare ≥ 4 tedne do < 3 mesece ($n = 8$) in 1 mg/kg za bolnike, stare < 4 tedne ($n = 1$)). Prevladujoči sev virusa gripe v tej študiji je bil podtip A/H3. Primarni cilj je bil oceniti varnost in farmakokinetiko enkratnega peroralnega odmerka marboksilbaloksavirata. Sekundarni cilj je bil oceniti učinkovitost marboksilbaloksavirata na podlagi opazovanih dogodkov učinkovitosti, vključno s časom do ublažitve znakov in simptomov gripe (kašlja in nosnih simptomov, časa za vrnitev v normalno zdravstveno stanje in aktivnosti ter trajanja zvišane telesne temperature). Novi varnostni pomisleki niso bili ugotovljeni.

Profilaksa gripe po izpostavljenosti virusu

Blockstone (1719T0834) je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična študija faze III, ki so jo izvedli pri 749 preiskovancih na Japonskem za oceno učinkovitosti in varnosti enkratnega peroralnega odmerka marboksilbaloksavirata v obliki tablet ali enkratnega odmerka zrn v primerjavi s placebom za profilakso gripe po izpostavljenosti virusu. Preiskovanci so bile osebe, ki so bile v gospodinjstvu v stiku z indeksem bolnikom, okuženim z gripo.

607 preiskovancev, starih ≥ 12 let, in 142 preiskovancev, starih od 1 do < 12 let, je dobilo odmerek marboksilbaloksavirata na osnovi telesne mase (tako kot v terapevtskih študijah) ali placebo. Večino preiskovancev (73 %) so v študijo vključili v 24 urah po pojavu simptomov v skupini indeksnih bolnikov. Prevladujoči sevi virusov gripe pri indeksnih bolnikih so bili podtip A/H3 (48,6 %), ki sta mu sledila podtip A/H1N1pdm (47,5 %) in tip B (0,7 %).

Primarni opazovani dogodek je bil delež oseb v gospodinjstvu, ki so se okužile z virusom gripe in so v obdobju od 1. do 10. dne dobile zvišano telesno temperaturo in vsaj še en dihalni simptom.

Delež preiskovancev z laboratorijsko potrjeno klinično gripo je bil statistično značilno nižji v skupini z marboksilbaloksaviratom (1,9 %) v primerjavi s skupino s placebom (13,6 %) (glejte preglednico 8).

Preglednica 8. Delež preiskovancev z virusom gripe, zvišano telesno temperaturo in vsaj enim dihalnim simptomom (baloksavir v primerjavi s placebom)

Delež preiskovancev z virusom gripe, zvišano telesno temperaturo in vsaj enim dihalnim simptomom (%), modificirana populacija z namenom zdravljenja (mITT*)			
Marboksilbaloksavirat (95-% IZ)	Placebo (95-% IZ)	Prilagojeno razmerje tveganj (95-% IZ)	Vrednost p
n = 374 1,9 (0,8; 3,8)	n = 375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Delež preiskovancev, starih ≥ 12 let, z virusom gripe, zvišano telesno temperaturo in vsaj enim dihalnim simptomom (%)			
n = 303 1,3 (0,4; 3,3)	n = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001

Delež preiskovancev, starih od 1 do < 12 let, z virusom gripe, zvišano telesno temperaturo in vsaj enim dihalnim simptomom (%)			
n = 71 4,2 (0,9; 11,9)	n = 71 15,5 (8, 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

* mITT: modificirana populacija z namenom zdravljenja. Populacija mITT je vključevala vse randomizirane preiskovance, ki so prejeli študijsko zdravilo in za katere so bili na voljo podatki o učinkovitosti po izhodišču, med člani gospodinjstev z indeksnimi bolniki z virusom gripe. Populacija mITT je bila analizirana kot randomizirana.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se marboksilbaloksavirat v veliki meri pretvori v aktivni presnovek baloksavir. Koncentracija marboksilbaloksavirata v plazmi je zelo majhna ali pod mejo kvantifikacije (< 0,100 ng/ml).

Farmakokinetične parametre baloksavirja so določili pri zdravih odraslih osebah in bolnikih z gripi podobnimi simptomi. Farmakokinetiko baloksavirja je najbolje opisal populacijski farmakokinetični model z dvoprostornim modelom porazdelitve s procesi absorpcije in izločanja prvega reda, vključno s sigmoidnim modelom E_{max} za količinsko določitev dozorevanja očistka s starostjo pri dojenčkih. Ugotovili so, da telesna masa in rasa pomembno vplivata na farmakokinetiko.

Pri odraslih je bila po enkratni uporabi marboksilbaloksavirata v terapevtskih odmerkih ocenjena povprečna AUC_{0-inf} baloksavirja pri azijski populaciji 9580 ng.h/ml in pri neazijski populaciji 4750 ng.h/ml, ocenjena povprečna C_{max} pa 95,2 ng/ml pri azijski populaciji in 62,4 ng/ml pri neazijski populaciji.

Po enkratni peroralni uporabi 80 mg marboksilbaloksavirata je čas do največje koncentracije v plazmi (t_{max}) na tešče približno 4 ure. Absolutna biološka uporabnost baloksavirja po peroralni uporabi marboksilbaloksavirata ni ugotovljena.

Vpliv hrane

V študiji vpliva hrane se je po uporabi 40-mg odmerka marboksilbaloksavirata zdravim prostovoljcem največja koncentracija v plazmi (C_{max}) baloksavirja zmanjšala za 48 % (geometrična sredina (KV %) 67,6 (40,0) v primerjavi s 130 (24,1) ng/ml) in površina pod krivuljo (AUC_{0-inf}) za 36 % (geometrična sredina (SD) 4540 (38,8) v primerjavi s 7090 (19,6) ng.h/ml) pri uporabi s hrano (z obrokom, ki je vseboval približno 400 do 500 kcal, vključno s 150 kcal iz maščob) glede na uporabo na tešče. T_{max} se v prisotnosti hrane ni spremenil. V kliničnih študijah ni bilo klinično pomembnih razlik v učinkovitosti, če so baloksavir uporabljali s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Študija *in vitro* je pokazala od 92,9- do 93,9-odstotno vezavo baloksavirja na beljakovine v človeškem serumu, predvsem na albumin. Navidezni volumen porazdelitve baloksavirja v terminalni eliminacijski fazi (V_z/F) po enkratni peroralni uporabi marboksilbaloksavirata je pri preiskovancih belcih približno 1180 l, pri japonskih preiskovancih pa 647 l. Ocenjeni populacijski farmakokinetični parametri so bili 260 l za navidezni periferni volumen porazdelitve (V_p/F) ter 489 l za navidezni centralni volumen porazdelitve (V_c/F) pri azijski populaciji in 735 l pri neazijski populaciji.

Biotransformacija

Baloksavir se presnovi predvsem z UGT1A3, s čimer nastane glukuronid, in v majhni meri s CYP3A4, s čimer nastane sulfoksid.

Študije medsebojnega delovanja zdravil

Na podlagi ugotovitev študij medsebojnega delovanja zdravil *in vitro* in *in vivo* ni pričakovati, da bi marboksilbaloksavirat in baloksavir zavirala izoencime družin CYP ali UGT ali da bi pomembno inducirala encime CYP.

Na podlagi ugotovitev študij prenašalcev *in vitro* in študij medsebojnega delovanja zdravil *in vivo* ni pričakovati pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj med marboksilbaloksaviratom ali baloksavirjem in zdravili, ki so substrati naslednjih prenašalcev: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ali MATE2K.

Odstranjevanje

Po uporabi enkratnega peroralnega odmerka 40 mg s [¹⁴C] označenega marboksilbaloksavirata je bil delež celotne radioaktivnosti, izločene v blatu, 80,1 % uporabljenega odmerka, delež radioaktivnosti, izločene v urinu, pa 14,7 % (v obliki baloksavirja se je v urinu izločilo 3,3 % uporabljenega odmerka in v blatu 48,7 %).

Izločanje

V populacijskih farmakokinetičnih analizah je ocenjeni navidezni peroralni očistek (CL/F) baloksavirja znašal 5,47 l/h pri azijski populaciji in 11,02 l/h pri neazijski populaciji.

Navidezni terminalni razpolovni čas izločanja ($t_{1/2,z}$) baloksavirja po enkratni peroralni uporabi marboksilbaloksavirata je bil pri preiskovancih belcih 79,1 ure pri odraslih, 50,3 ure pri mladostnikih in 29,4 ure pri otrocih. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize sta se navidezni peroralni očistek (CL/F) baloksavirja in navidezni volumen porazdelitve za osrednji prostor (Vc/F) povečevala s telesno maso z različnimi eksponenti, zato je razpolovni čas krajši pri bolnikih z manjšo telesno maso (t.j. krajši $t_{1/2}$ pri pediatričnih bolnikih v primerjavi z odraslimi (glejte preglednico 9 in podpoglavje "Rasa" spodaj)).

Preglednica 9 Razpolovni čas baloksavirja glede na starost in raso

	Starost < 12 let		Starost ≥ 12 let	
	Neazijci	Azijci	Neazijci	Azijci
$t_{1/2}$ (h) Povprečje (SD)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

Linearnost/nelinearnost

Po enkratni peroralni uporabi marboksilbaloksavirata ima baloksavir v razponu odmerkov od 6 mg do 80 mg linearno farmakokinetiko.

Posebne populacije

Telesna masa

Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da je telesna masa pomembna sopspremenljivka za farmakokinetiko baloksavirja, neodvisna od starosti. Priporočila za odmerjanje marboksilbaloksavirata pri odraslih in pediatričnih bolnikih temeljijo na telesni masi (glejte poglavje 4.2).

Spol

Populacijska farmakokinetična analiza ni odkrila klinično pomembnega vpliva spola na farmakokinetiko baloksavirja. Prilagoditev odmerka glede na spol ni potrebna.

Rasa

V populacijski farmakokinetični analizi so ugotovili, da je rasa (poleg telesne mase) od starosti neodvisna sospremenljivka pri CL/F in Vc/F baloksavirja, vendar odmerka marboksilbaloksavirata zaradi rase ni treba prilagoditi.

Starost

Populacijska farmakokinetična analiza z uporabo koncentracij baloksavirja v plazmi iz kliničnih študij pri preiskovancih, starih od 1 do 85 let, ni pokazala, da bi bila starost pomembna sospremenljivka pri farmakokinetiki baloksavirja. V populacijski farmakokinetični analizi, ki je vključevala 57 pediatričnih bolnikov, mlajših od 1 leta, je starost pomembno vplivala na CL/F baloksavirja; razpolovni čas zorenja je bil ocenjen na 38,3 tedna. Prilagoditev odmerka marboksilbaloksavirata glede na starost kljub temu ni potrebna.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične podatke o baloksavirju so zbrali pri bolnikih v starosti od 3 tednov do < 12 let. Telesni masi prilagojena shema odmerjanja (2 mg/kg pri do 20 kg in 40 mg pri ≥ 20 kg) pri pediatrični populaciji zagotavlja podobno izpostavljenost baloksavirju kot terapevtski odmerki marboksilbaloksavirata pri odraslih (40 mg pri odraslih bolnikih s telesno maso < 80 kg in 80 mg pri odraslih bolnikih s telesno maso ≥ 80 kg) v azijskih in neazijskih populacijah (glejte preglednico 10).

Preglednica 10. Povprečni (5. – 95. percentil) farmakokinetični parametri baloksavirja pri neazijskih bolnikih, starih 3 tedne in več, ki so prejeli enkratni peroralni odmerek marboksilbaloksavirata

Starostna skupina	Odmerna 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 dni	1 mg/kg**	1	2640 [NA, NA]****	66,9 [NA, NA]	8,71 [NA, NA]	5 [NA, NA]	23,4 [NA, NA]
28 dni – < 3 mesece	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 mesece - < 1 leto	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 leti	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 let	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 let	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 let in več	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]

* Odmerne skupine so določene glede na telesno maso: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg - < 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

^{**} Za starostne kategorije brez farmakokinetičnih opazovanj pri priporočenem odmerku marboksilbaloksavirata populacijsko farmakokinetično modeliranje napoveduje, da odmerek 2 mg/kg pri otrocih, starih od 22 dni do 3 mesecev, povzroči podobno izpostavljenost kot pri odraslih in starejših otrocih.

^{***} NA = ni smiselno

Farmakokinetika baloksavirja pri pediatričnih bolnikih, starih < 3 tedne, ni ugotovljena.

Starejše osebe

Farmakokinetični podatki, zbrani pri 181 bolnikih, starih ≥ 65 let, kažejo, da je bila izpostavljenost baloksavirju v plazmi podobna kot pri bolnikih, starih od ≥ 12 do 64 let.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh A in B) v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami z normalnim delovanjem jeter niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki baloksavirja.

Farmakokinetike pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso ocenili (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Vplivov okvare ledvic na farmakokinetiko marboksilbaloksavirata ali baloksavirja niso ovrednotili. Ni pričakovati, da bi okvara ledvic spremenila izločanje marboksilbaloksavirata ali baloksavirja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, akutne toksičnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Podaljšanje protrombinskega časa in aktiviranega delnega tromboplastinskega časa so opazili pri podganah pri izpostavljenostih, ki so bile vsaj enake izpostavljenosti pri človeku na podlagi AUC_{0-24h} pod določenimi eksperimentalnimi pogoji, to je na tešče in ko je bila hrana avtoklavirana ali obdelana s sevanjem, kar je povzročilo stanje omejene količine ali pomanjkanja vitamina K. Teh učinkov niso opazili v študijah na opicah, ki so trajale do 4 tedne pri največjem preskušanem odmerku, enakovrednem 8-kratni izpostavljenosti pri človeku na podlagi AUC_{0-24h} . Pripisuje se jim omejen klinični pomen.

Študij kancerogenosti z marboksilbaloksaviratom niso izvedli.

Predzdravilo marboksilbaloksavirat in aktivna oblika, baloksavir, ne veljata za genotoksična, saj sta bila negativna v bakterijskem preizkusu reverzne mutacije in mikrojedrnem preizkusu na sesalskih celicah v kulturi, marboksilbaloksavirat pa je bil negativen v mikrojedrnem preizkusu na glodalcih *in vivo*.

Marboksilbaloksavirat, uporabljen peroralno pri podganjih samcih in samicah v odmerkih, ki so glede na AUC_{0-24h} povzročili izpostavljenost, enakovredno 5-kratni izpostavljenosti pri človeku, ni vplival na plodnost.

Marboksilbaloksavirat ni povzročil malformacij pri podganah ali kuncih.

Študija embriofetalnega razvoja s peroralno uporabljenim marboksilbaloksaviratom v dnevni odmerkih pri podganah od 6. do 17. dne gestacije ni pokazala znakov toksičnih učinkov za samice-matere ali plod vse do največjega preskušane odmerka, ki je glede na AUC_{0-24h} povzročil izpostavljenost, enakovredno 5-kratni izpostavljenosti pri človeku.

Pri kuncih je odmerek, ki je glede na AUC_{0-24h} povzročil izpostavljenost, enakovredno 14-kratni izpostavljenosti pri človeku po največjem priporočenem odmerku za človeka, povzročil toksične učinke s posledičnimi splavi in bistveno večjo pojavnost plodov s skeletno spremembo (vratno rebro). Skeletne spremembe so se reabsorbirale med procesom rasti sosednjih vratnih vretenc. Odmerek, ki je

glede na AUC_{0-24h} povzročil izpostavljenost, enakovredno 6-kratni izpostavljenosti pri človeku, pri kuncih ni povzročil neželenih učinkov.

Pred- in ponatalna študija pri podganah ni pokazala z marboksilbaloksaviratom povezanih neželenih izsledkov pri samicah-materah in mladičih vse do največjega testiranega odmerka, ki je glede na AUC_{0-24h} povzročil izpostavljenost, enakovredno 5-kratni izpostavljenosti pri človeku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni koloidni silicijev dioksid (E 551)
hipromeloza (E 464)
maltitol (E 965)
manitol (E 421)
povidon K25 (E 1201)
natrijev klorid
aroma jagode (vsebuje propilenglikol)
sukraloza (E 955)
smukec (E 553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Xofluza 10 mg, 30 mg in 40 mg zrnca je na voljo v vrečicah iz laminirane folije (polietilen tereftalat/aluminij/polietilen) v škatlah.
Ena škatla vsebuje 1 (30 mg ali 40 mg) ali 2 (10 mg) vrečici.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Pazite, da zdravilo ne pride v stik s kožo.

Zrnca zdravila Xofluza je treba vzeti/dati takoj po mešanju s pitno vodo.

Priprava peroralne suspenzije, 2 mg/ml (za bolnike s telesno maso < 9 kg)

Pripravo in dajanje mora opraviti zdravstveni delavec.

Za pripravo in dajanje zdravila je priporočljiva uporaba stekleničke (npr. 50 ml), ustreznega vtisnega nastavka za stekleničko in brizge.

1. Pri odmerku 2 mg/kg uporabite le 40 mg zrnca v vrečici.
2. Potrkajte po vrečici, da se prepričate, da so zrnca na eni strani vrečice.
3. Odprite vrečico in dodajte zrnca v stekleničko. Potrkajte po vrečici, da se prepričate, da ste odstranili vsa zrnca.

4. Zrnca pripravite z odmerjeno količino 18,5 ml pitne vode.
5. Stekleničke ne stresajte.
6. Previdno vrtite suspenzijo, da bodo zrnca enakomerno suspendirana.
7. S peroralno brizgo (peroralno dajanje) ali enteralno brizgo (enteralno dajanje) odmerite pravilen volumen suspenzije in zdravilo dajte takoj. Odmerite 1 ml suspenzije na kg (telesne mase), npr. otrok s telesno maso 8 kg mora prejeti 8 ml suspenzije. Če suspenzije ne uporabite v 10 urah po rekonstituciji, jo zavržite.

Ko je suspenzija pripravljena za uporabo in je bil apliciran ustrezen volumen, je ni mogoče ponovno uporabiti. Preostalo suspenzijo je treba zavreči in odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

Priprava zrnca (za bolnike s telesno maso ≥ 9 kg)

Pripravo in dajanje zdravila mora opraviti posameznik ali negovalec

1. Potrkajte po vrečici, da se prepričate, da so zrnca na eni strani vrečice. Glede na odmerek bosta morda potrebni dve vrečici (glejte preglednico 1).
 - 1a. Za 20-mg odmerek uporabite dve 10-mg vrečici, kot je opisano v nadaljevanju. Vrečici vzemite skupaj.
 - 1b. Za 80-mg odmerek uporabite dve 40-mg vrečici. Vrečici vzemite ločeno. Sledite korakom od 2 do 8 za prvo vrečico in ponovite korake od 2 do 8 za drugo vrečico.
2. Odprite vrečico oz. vrečice in dodajte zrnca v majhen lonček, ki vsebuje majhno količino pitne vode (tj. 1 žlico, približno 15–20 ml).
3. Potrkajte po vrečici oz. vrečicah, da se prepričate, da ste odstranili vsa zrnca.
4. Lonček previdno vrtite 1 minuto ali dokler se zrnca popolnoma ne raztopijo.
5. Takoj popijte.
6. Ponovno napolnite lonček s približno 15–20 ml pitne vode in zavrtite, da zajamete še morebitna preostala zrnca.
7. Takoj popijte.
8. Če so v lončku še vedno ostala zrnca, ponovite koraka 6 in 7 še enkrat.

Za vse podrobnosti o pripravi in dajanju zdravila Xofluza zrnca glejte navodila za uporabo, ki so priložena v škatli.

Preverite proizvajalčeva navodila za velikost in dimenzije sonde za enteralno hranjenje.

Za dajanje po enteralni sondi za hranjenje zrnca, zmešana z vodo, izvlecite z enteralno brizgo. Pred enteralnim dajanjem in po njem splaknite z 1 ml vode.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 07. januar 2021

Datum zadnjega podaljšanja: 17. november 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Xofluza 20 mg filmsko obložene tablete
marboksilbaloksavirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg marboksilbaloksavirata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

2 filmsko obloženi tableti

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Obe tableti vzemite v enem odmerku.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1500/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

xofluza 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Xofluza 20 mg filmsko obložene tablete
marboksilbaloksavirat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Xofluza 40 mg filmsko obložene tablete
marboksilbaloksavirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg marboksilbaloksavirata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

2 filmsko obloženi tableti

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Obe tableti vzemite v enem odmerku.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1500/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

xofluza 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Xofluza 40 mg filmsko obložene tablete
marboksilbaloksavirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg marboksilbaloksavirata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1500/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

xofluza 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Xofluza 40 mg filmsko obložene tablete
marboksilbaloksavirat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Xofluza 80 mg filmsko obložene tablete
marboksilbaloksavirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg marboksilbaloksavirata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1500/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

xofluza 80 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Xofluza 80 mg filmsko obložene tablete
marboksilbaloksavirat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Xofluza 2 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo
marboksilbaloksavirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena steklenička vsebuje 40 mg marboksilbaloksavirata.
En ml peroralne suspenzije vsebuje 2 mg of marboksilbaloksavirata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi natrij in maltitol.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

zrnca za peroralno suspenzijo
1 steklenička
Vsebuje tudi: 1 merilno čašo, 1 vtisni nastavek za stekleničko, 2 peroralni brizgi (3-ml in 10-ml).

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno ali enteralno uporabo po rekonstituciji

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Pazite, da zdravilo ne pride v stik s kožo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Stekleničko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Po rekonstituciji: Ne stresajte. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C in porabite v 10 urah.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Suspenzijo zavrzite, če je ne uporabite v 10 urah po rekonstituciji.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1500/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

xofluza 2 mg/ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA STEKLENIČKI

1. IME ZDRAVILA

Xofluza 2 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo
marboksilbaloksavirat

2. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno ali enteralno uporabo po rekonstituciji

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Zavržite po (ura:min)

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Vsebuje 40 mg marboksilbaloksavirata.

6. DRUGI PODATKI

Stekleničko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Po rekonstituciji: Ne stresajte. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C in porabite v 10 urah.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Xofluza 10 mg zrnca v vrečici
marboksilbaloksavirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica vsebuje 10 mg marboksilbaloksavirata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi maltitol.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

zrnca v vrečici
2 vrečici

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno ali enteralno uporabo po mešanju z vodo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Preprečite stik zrnec (in tekočine po mešanju) s kožo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1500/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

xofluza 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VREČICA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Xofluza 10 mg zrnca v vrečici
marboksilbaloksavirat
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE ZDRAVILA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Xofluza 30 mg zrnca v vrečici
marboksilbaloksavirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica vsebuje 30 mg marboksilbaloksavirata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi maltitol.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

zrnca v vrečici
1 vrečica

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno ali enteralno uporabo po mešanju z vodo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Preprečite stik zrnca (in tekočine po mešanju) s kožo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1500/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

xofluza 30 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VREČICA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Xofluza 30 mg zrnca v vrečici
marboksilbaloksavirat
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE ZDRAVILA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Xofluza 40 mg zrnca v vrečici
marboksilbaloksavirat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica vsebuje 40 mg marboksilbaloksavirata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi natrij in maltitol.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

zrnca v vrečici
1 vrečica

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno ali enteralno uporabo po mešanju z vodo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Preprečite stik zrnec (in tekočine po mešanju) s kožo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1500/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

xofluza 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VREČICA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Xofluza 40 mg zrnca v vrečici
marboksilbaloksavirat
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE ZDRAVILA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Xofluza 20 mg filmsko obložene tablete Xofluza 40 mg filmsko obložene tablete marboksilbaloksavirat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Xofluza in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xofluza
3. Kako jemati zdravilo Xofluza
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xofluza
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Xofluza in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Xofluza

Zdravilo Xofluza vsebuje marboksilbaloksavirat. To je vrsta protivirusnega zdravila, imenovanega »zaviralec od cap odvisne endonukleaze«.

To zdravilo uporabljamo za zdravljenje in preprečevanje gripe. Zdravilo ustavi širjenje virusa gripe po telesu in pomaga skrajšati čas do okrevanja od simptomov.

Za kaj uporabljamo zdravilo Xofluza

- Zdravilo Xofluza uporabljamo za zdravljenje gripe pri bolnikih, starih 3 tedne ali več, ki imajo simptome gripe manj kot 48 ur.
- Zdravilo Xofluza uporabljamo za preprečevanje gripe pri posameznikih, starih 3 tedne ali več, ki so bili v tesnem stiku z osebo, za katero obstaja sum ali je znano, da ima gripo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xofluza

Ne jemljite zdravila Xofluza:

- če ste alergični na marboksilbaloksavirat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Xofluza se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Dojenčki in otroci

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 3 tednov. Učinki zdravila Xofluza v tej starostni skupini namreč niso znani.

Druga zdravila in zdravilo Xofluza

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila Xofluza ne jemljite skupaj z:

- odvajali, zdravili za zmanjšanje želodčne kisline (antacidi) ali peroralnimi prehranskimi dopolnili, ki vsebujejo železo, cink, selen, kalcij ali magnezij.

Zgoraj naštetá zdravila lahko zmanjšajo učinek zdravila Xofluza.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, je zaradi previdnosti bolje, da zdravila Xofluza ne uporabljate. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Xofluza vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Xofluza vsebuje laktozo

Zdravilo Xofluza vsebuje laktozo (vrsto sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Xofluza vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Xofluza

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kdaj vzeti zdravilo Xofluza

Za zdravljenje gripe vzemite enkratni odmerek zdravila Xofluza čim prej v 48 urah po začetku simptomov gripe.

Za preprečevanje gripe vzemite enkratni odmerek zdravila Xofluza čim prej v 48 urah po tem, ko ste bili v stiku z okuženo osebo.

Koliko zdravila Xofluza morate vzeti

Odmerek zdravila Xofluza je odvisen od vaše telesne mase. Zdravnik ali farmacevt vam bo povedal, koliko zdravila morate vzeti.

Vaša telesna masa	Odmerek zdravila Xofluza
< 20 kg	Glejte navodilo za uporabo zdravila Xofluza zrnca za peroralno suspenzijo.
≥ 20 kg do < 80 kg	Enkratni odmerek 40 mg, ki ga vzamete kot - dve 20-mg tableti
80 kg ali več	Enkratni odmerek 80 mg, ki ga vzamete kot - dve 40-mg tableti

Zdravilo Xofluza lahko vzamete s hrano ali brez nje (tj. na poln ali prazen želodec). Tableti vzemite z nekaj vode.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Xofluza, kot bi smeli

Če pomotoma vzamete večji odmerek zdravila Xofluza, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Xofluza

Če pozabite vzeti odmerek deloma ali v celoti, ga vzemite čim prej.

Za zdravljenje gripe morate zdravilo Xofluza vzeti v 48 urah po začetku simptomov gripe.

Za preprečevanje gripe morate zdravilo Xofluza vzeti v 48 urah po tesnem stiku z osebo, za katero obstaja sum ali je znano, da ima gripo.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Odrasli, mladostniki in otroci

Nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če se vam pojavi kateri od naslednjih resnih neželenih učinkov:

- huda alergijska reakcija (anafilaksija) z znaki, kot so otekanje obraza ali kože, srbeč izpuščaj, nizek krvni tlak in težko dihanje

Pogostnosti teh neželenih učinkov iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti.

Drugi možni neželeni učinki:

Naslednja neželena učinka sta **pogosta** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- driska in bruhanje

Naslednji neželeni učinek je **občasen** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- srbeč izpuščaj

Naslednji neželeni učinek ima **neznano** pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- ishemični kolitis (vnetje debelega črevesa zaradi zmanjšane pretoka krvi)

Otroci (3 tedne do < 12 let)

Naslednji neželeni učinki so **pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- driska, izpuščaj in bruhanje

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Xofluza

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Xofluza

- Učinkovina je marboksilbaloksavirat.
- Ena 20-mg filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg marboksilbaloksavirata. Ena 40-mg filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg marboksilbaloksavirata.
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 »Zdravilo Xofluza vsebuje laktozo«), premreženi natrijev karmelozat ((E 468), (glejte poglavje 2 »Zdravilo Xofluza vsebuje natrij«), povidon (K25) (E 1201), mikrokristalna celuloza (E 460), natrijev stearilfumarat v jedru tablete ter hipromeloza (E 464), smukec (E 553b) in titanov dioksid (E 171) v filmski oblogi.

Izgled zdravila Xofluza in vsebina pakiranja

Zdravilo Xofluza 20 mg tablete so bele do svetlo rumene filmsko obložene tablete podolgovate oblike, z oznako » 772« na eni strani in »20« na drugi strani.

Zdravilo Xofluza 20 mg tablete je na voljo v pretisnih omotih z 2 tabletama.

Zdravilo Xofluza 40 mg tablete so bele do svetlo rumene filmsko obložene tablete podolgovate oblike, z oznako »BXM40« na eni strani.

Zdravilo Xofluza 40 mg tablete je na voljo v pretisnih omotih z 2 tabletama.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Xofluza 40 mg filmsko obložene tablete Xofluza 80 mg filmsko obložene tablete marboksilbaloksavirat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Xofluza in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xofluza
3. Kako jemati zdravilo Xofluza
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xofluza
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Xofluza in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Xofluza

Zdravilo Xofluza vsebuje marboksilbaloksavirat. To je vrsta protivirusnega zdravila, imenovanega »zaviralec od cap odvisne endonukleaze«.

To zdravilo uporabljamo za zdravljenje in preprečevanje gripe. Zdravilo ustavi širjenje virusa gripe po telesu in pomaga skrajšati čas do okrevanja od simptomov.

Za kaj uporabljamo zdravilo Xofluza

- Zdravilo Xofluza uporabljamo za zdravljenje gripe pri bolnikih, starih 3 tedne ali več, ki imajo simptome gripe manj kot 48 ur.
- Zdravilo Xofluza uporabljamo za preprečevanje gripe pri posameznikih, starih 3 tedne ali več, ki so bili v tesnem stiku z osebo, za katero obstaja sum ali je znano, da ima gripo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xofluza

Ne jemljite zdravila Xofluza:

- če ste alergični na marboksilbaloksavirat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Xofluza se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Dojenčki in otroci

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 3 tednov. Učinki zdravila Xofluza v tej starostni skupini namreč niso znani.

Druga zdravila in zdravilo Xofluza

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila Xofluza ne jemljite skupaj z:

- odvajali, zdravili za zmanjšanje želodčne kisline (antacidi) ali peroralnimi prehranskimi dopolnili, ki vsebujejo železo, cink, selen, kalcij ali magnezij.

Zgoraj naštetá zdravila lahko zmanjšajo učinek zdravila Xofluza.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, je zaradi previdnosti bolje, da zdravila Xofluza ne uporabljate. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Xofluza vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Xofluza vsebuje laktozo

Zdravilo Xofluza vsebuje laktozo (vrsto sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Xofluza vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Xofluza

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kdaj vzeti zdravilo Xofluza

Za zdravljenje gripe vzemite enkratni odmerek zdravila Xofluza čim prej v 48 urah po začetku simptomov gripe.

Za preprečevanje gripe vzemite enkratni odmerek zdravila Xofluza čim prej v 48 urah po tem, ko ste bili v stiku z okuženo osebo.

Koliko zdravila Xofluza morate vzeti

Odmerek zdravila Xofluza je odvisen od vaše telesne mase. Zdravnik ali farmacevt vam bo povedal, koliko zdravila morate vzeti.

Vaša telesna masa	Odmerek zdravila Xofluza
< 20 kg	Glejte navodilo za uporabo zdravila Xofluza zrnca za peroralno suspenzijo.
≥ 20 kg do < 80 kg	Enkratni odmerek 40 mg, ki ga vzamete kot - eno 40-mg tableto
80 kg ali več	Enkratni odmerek 80 mg, ki ga vzamete kot - eno 80-mg tableto

Zdravilo Xofluza lahko vzamete s hrano ali brez nje (tj. na poln ali prazen želodec). Tableto vzemite z nekaj vode.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Xofluza, kot bi smeli

Če pomotoma vzamete večji odmerek zdravila Xofluza, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Xofluza

Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite čim prej.

Za zdravljenje gripe morate zdravilo Xofluza vzeti v 48 urah po začetku simptomov gripe.

Za preprečevanje gripe morate zdravilo Xofluza vzeti v 48 urah po tesnem stiku z osebo, za katero obstaja sum ali je znano, da ima gripo.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Odrasli, mladostniki in otroci

Nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če se vam pojavi kateri od naslednjih resnih neželenih učinkov:

- huda alergijska reakcija (anafilaksija) z znaki, kot so otekanje obraza ali kože, srbeč izpuščaj, nizek krvni tlak in težko dihanje

Pogostnosti teh neželenih učinkov iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti.

Drugi možni neželeni učinki:

Naslednja neželena učinka sta **pogosta** (pojavita se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- driska in bruhanje

Naslednji neželeni učinek je **občasen** (pojavlja se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- srbeč izpuščaj

Naslednji neželeni učinek ima **neznano** pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- ishemični kolitis (vnetje debelega črevesa zaradi zmanjšane pretoka krvi)

Otroci (3 tedne do < 12 let)

Naslednji neželeni učinki so **pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- driska, izpuščaj in bruhanje

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Xofluza

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjске odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Xofluza

- Učinkovina je marboksilbaloksavirat.
- Ena 40-mg filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg marboksilbaloksavirata. Ena 80-mg filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg marboksilbaloksavirata.
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 »Zdravilo Xofluza vsebuje laktozo«), premreženi natrijev karmelozat ((E 468), (glejte poglavje 2 »Zdravilo Xofluza vsebuje natrij«), povidon (K25) (E 1201), mikrokristalna celuloza (E 460), natrijev stearilfumarat v jedru tablete ter hipromeloza (E 464), smukec (E 553b) in titanov dioksid (E 171) v filmski oblogi.

Izgled zdravila Xofluza in vsebina pakiranja

Zdravilo Xofluza 40 mg tablete so bele do svetlo rumene podolgovate filmsko obložene tablete, z oznako »BXM40« na eni strani.

Zdravilo Xofluza 40 mg filmsko obložene tablete je na voljo v pretisnih oмотih z 1 tableto.

Zdravilo Xofluza 80 mg tablete so bele do svetlo rumene podolgovate filmsko obložene tablete, z oznako »BXM80« na eni strani.

Zdravilo Xofluza 80 mg filmsko obložene tablete je na voljo v pretisnih oмотih z 1 tableto.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Xofluza 2 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo marboksilbaloksavirat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Informacije v tem navodilu so namenjene vam ali osebi, ki za vas skrbi – vendar v tem navodilu pišemo samo »vi«.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Xofluza in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xofluza
3. Kako jemati zdravilo Xofluza
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xofluza
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Xofluza in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Xofluza

Zdravilo Xofluza vsebuje marboksilbaloksavirat. To je vrsta protivirusnega zdravila, imenovanega »zaviralec od cap odvisne endonukleaze«.

To zdravilo uporabljamo za zdravljenje in preprečevanje gripe. Zdravilo ustavi širjenje virusa gripe po telesu in pomaga skrajšati čas do okrevanja od simptomov.

Za kaj uporabljamo zdravilo Xofluza

- Zdravilo Xofluza uporabljamo za zdravljenje gripe pri bolnikih, starih 3 tedne ali več, ki imajo simptome gripe manj kot 48 ur.
- Zdravilo Xofluza uporabljamo za preprečevanje gripe pri posameznikih, starih 3 tedne ali več, ki so bili v tesnem stiku z osebo, za katero obstaja sum ali je znano, da ima gripo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xofluza

Ne jemljite zdravila Xofluza:

- če ste alergični na marboksilbaloksavirat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Xofluza se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Dojenčki in otroci

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 3 tednov. Učinki zdravila Xofluza v tej starostni skupini namreč niso znani.

Druga zdravila in zdravilo Xofluza

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila Xofluza ne jemljite skupaj z:

- odvajali, zdravili za zmanjšanje želodčne kisline (antacidi) ali peroralnimi prehranskimi dopolnili, ki vsebujejo železo, cink, selen, kalcij ali magnezij.

Zgoraj naštetá zdravila lahko zmanjšajo učinek zdravila Xofluza.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, je zaradi previdnosti bolje, da zdravila Xofluza ne uporabljate. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Xofluza vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Xofluza vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 23,6 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske/namizne soli) v 20 ml peroralne suspenzije. To je enako 1,2 % največjega priporočenega dnevnega vnosa natrija s hrano.

Zdravilo Xofluza vsebuje maltitol

To zdravilo vsebuje 700 mg maltitola v 20 ml peroralne suspenzije. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Xofluza

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pazite, da zdravilo ne pride v stik s kožo.

Kdaj vzeti zdravilo Xofluza

Za zdravljenje gripe vzemite enkratni odmerek zdravila Xofluza čim prej v 48 urah po začetku simptomov gripe.

Za preprečevanje gripe vzemite enkratni odmerek zdravila Xofluza čim prej v 48 urah po tem, ko ste bili v stiku z okuženo osebo.

Koliko zdravila Xofluza morate vzeti

Odmerek zdravila Xofluza je odvisen od vaše telesne mase. Zdravnik ali farmacevt vam bo povedal, koliko zdravila morate vzeti.

Bolnikova telesna masa	Volumen peroralne raztopine po rekonstituciji
Do 20 kg	1 ml na kg telesne mase
20 kg do < 80 kg	20 ml (iz ene stekleničke)
80 kg ali več	40 ml (iz dveh stekleničk)

Zdravilo Xofluza lahko vzamete s hrano ali brez nje (tj. na poln ali prazen želodec). Zrnca za peroralno suspenzijo in pripravljene peroralne suspenzije se ne sme mešati s hrano. Vsako mešanje zunaj priporočil je odgovornost zdravstvenega delavca ali uporabnika.

Zdravilo Xofluza se lahko daje po cevki za hranjenje. Upoštevajte navodila zdravnika in/ali farmacevta glede dajanja zdravila Xofluza po cevki za hranjenje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Xofluza, kot bi smeli

Če pomotoma vzamete večji odmerek zdravila Xofluza, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Xofluza

Če pozabite vzeti odmerek deloma ali v celoti, ga vzemite čim prej. Če so zrnca že rekonstituirana, vzemite odmerek v 10 urah po pripravi rekonstituirane suspenzije.

Za zdravljenje gripe morate zdravilo Xofluza vzeti v 48 urah po začetku simptomov gripe.

Za preprečevanje gripe morate zdravilo Xofluza vzeti v 48 urah po tesnem stiku z osebo, za katero obstaja sum ali je znano, da ima gripo.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Odrasli, mladostniki in otroci

Nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če se vam pojavi kateri od naslednjih resnih neželenih učinkov:

- huda alergijska reakcija (anafilaksija) z znaki, kot so otekanje obraza ali kože, srbeč izpuščaj, nizek krvni tlak in težko dihanje

Pogostnosti teh neželenih učinkov iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti.

Drugi možni neželeni učinki:

Naslednja neželena učinka sta **pogosta** (pojavita se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- driska in bruhanje

Naslednji neželeni učinek je **občasen** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- srbeč izpuščaj

Naslednji neželeni učinek ima **neznano** pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- ishemični kolitis (vnetje debelega črevesa zaradi zmanjšane pretoka krvi)

Otroci (3 tedni do < 12 let)

Naslednji neželeni učinki so **pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- driska, izpuščaj in bruhanje

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Xofluza

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in steklenički poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Pred rekonstitucijo: Stekleničko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Po rekonstituciji: Shranjujte na temperaturi do 30 °C in uporabite v 10 urah.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Xofluza

- Učinkovina je marboksilbaloksavirat.
- Ena steklenička z zrnca za peroralno suspenzijo vsebuje 40 mg marboksilbaloksavirata.
- Druge sestavine zdravila so koloidni brezvodni silicijev dioksid (E 551), hipromeloza (E 464), maltitol ((E 965), glejte poglavje 2 »Zdravilo Xofluza vsebuje maltitol«), manitol (E 421), povidon (K25) (E 1201), natrijev klorid (glejte poglavje 2 »Zdravilo Xofluza vsebuje natrij«), aroma jagode (vsebuje propilenglikol), sukraloza (E 955) in smukec (E 553b).

Izgled zdravila Xofluza in vsebina pakiranja

- Zrnca zdravila Xofluza so bele do svetlo rumene barve.
- Zdravilo Xofluza 2 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo je v steklenički jantarne barve z belo navojno zaporko z zaščito pred poseganjem, varno pred otroki. Steklenička vsebuje 40 mg zrnca za mešanje z 20 ml pitne vode.
- Vsaka škatla vsebuje 1 stekleničko, 1 vtisni nastavek za stekleničko (za pomoč pri prenosu rekonstituirane peroralne suspenzije zdravila Xofluza v brizgo), 1 merilno čašo (za odmerjanje 20 ml pitne vode), eno 3-ml peroralno brizgo in eno 10-ml peroralno brizgo (za dajanje pravilne količine zdravila v usta). Na vsaki peroralni brizgi so mililitrske (ml) oznake (glejte slike v *Navodilih za uporabo*).

Za podrobnosti o pripravi peroralne suspenzije in odmerjanju ter jemanju ali dajanju zdravila preberite Navodila za uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo

Xofluza 2 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo

marboksilbaloksavirat



Pred mešanjem (rekonstitucijo) in/ali dajanjem zdravila Xofluza **preberite ta navodila za uporabo v celoti**.

Prosimo zdravnika in/ali farmacevta, naj vam pokaže, kako uporabljati zdravilo Xofluza.

Informacije v teh navodilih za uporabo so namenjene vam ali osebi, ki za vas skrbi, vendar v teh navodilih za uporabo pišemo samo »vi«.

Shranjevanje

- Pred rekonstitucijo: Steklениčko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Po rekonstituciji: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C in uporabite v 10 urah.
- Če je bilo zdravilo Xofluza izpostavljeno temperaturi, višji od priporočene, ga morate zavreči (glejte 15. korak).
- Zdravilo Xofluza vedno shranjujte nedosegljivo otrokom!

Pomembne informacije

- Pred uporabo zdravila Xofluza in po njegovi uporabi si umijte roke.
- Če pride suspenzija zdravila Xofluza na kožo ali kakšno površino, mesto umijte z milom in vodo.
- Pred uporabo preverite datum izteka roka uporabnosti in se prepričajte, da izdelek ni poškodovan.
- Če so vam zdravilo Xofluza izročili že kot suspenzijo, preverite čas, ko je bila zmešana, in jo uporabite takoj ali najpozneje v 10 urah po mešanju.
- Zdravilo Xofluza se lahko daje po sondi za hranjenje. Za dajanje zdravila Xofluza po sondi za hranjenje upoštevajte navodila zdravnika in/ali farmacevta.
- × Zdravila Xofluza **ne stresajte**.

Odmerjanje zdravila Xofluza

- Dajanje zdravila Xofluza se razlikuje glede na bolnikovo telesno maso.
- Za pravilno odmerjanje glejte preglednico v 17. koraku.
 - Če še vedno niste prepričani, vprašajte zdravnika ali farmacevta.
- Peroralno suspenzijo zdravila Xofluza je treba vzeti v enkratnem odmerku.
- **Zdravilo Xofluza dajte takoj po mešanju.**
 - Če ga ne morete uporabiti takoj, ga uporabite v 10 urah po mešanju.
- Ves neporabljeni preostanek zdravila morate po uporabi zavreči.
 - × **Ne uporabite** peroralne suspenzije zdravila Xofluza ponovno za drugo osebo.

1. DEL: PREDEN ZAČNETE

Preverite obliko zdravila

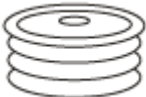
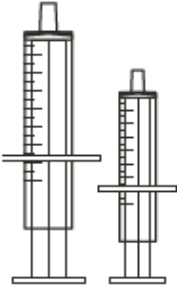
1. Preverite, ali je zdravilo Xofluza že zmešal farmacevt.
2. Pred uporabo preverite datum izteka roka uporabnosti in se prepričajte, da izdelek ni poškodovan.

Pogoji shranjevanja

- Zrnca za peroralno suspenzijo (pred rekonstitucijo z vodo):
 - × Steklениčko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

- Rekonstituirana peroralna suspenzija:
Uporabite takoj po rekonstituciji s pitno vodo. Če takojšnja uporaba ni mogoče, lahko rekonstituirano zdravilo shranite za obdobje do 10 ur (do 30 °C).
- Zdravilo Xofluza vedno shranjujte nedosegljivo otrokom!

Preverite vsebino škatle

	1 steklenička zdravila Xofluza
	1 merilna čaša
	1 vtisni nastavek za stekleničko
	2 peroralni brizgi: 3-ml in 10-ml

× Zdravila **ne uporabite**, če kar koli od tega manjka ali je poškodovano.

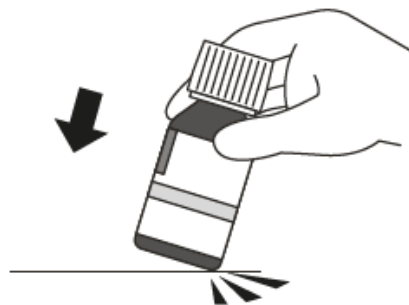
2. DEL: PRIPRAVA ZDRAVILA XOFLUZA

3. Če vam je zdravilo zmešal farmacevt in steklenička vsebuje tekočino, nadaljujte branje od 3. DELA: ODMERJANJE. Sicer nadaljujte z branjem tukaj.

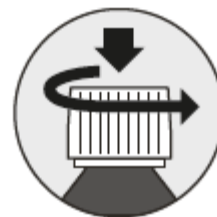
4. Pred uporabo zdravila Xofluza in po uporabi si umijte roke.

Zrahljajte zrnca in odprite stekleničko

5. Previdno potrkajte z dnom stekleničke ob trdo površino, da boste zrahljali zrnca zdravila Xofluza.



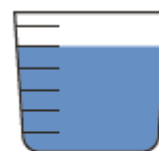
6. Da boste stekleničko odprli, potisnite pokrovček navzdol in ga zavrtite v smeri, ki jo kaže puščica.
- Pokrovček shranite za poznejše vrtenje suspenzije.



Zrncem dodajte 20 ml pitne vode

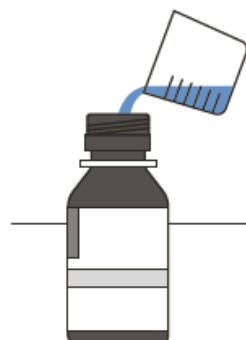
× **Ne dodajajte** vode, če steklenička vsebuje suspenzijo in jo je farmacevt že zmešal.

7. (Priloženo) merilno čašo pred uporabo splaknite.
8. V merilno čašo nalijte 20 ml pitne vode sobne temperature. Preverite, da imate v čaši natanko 20 ml.



20 ml

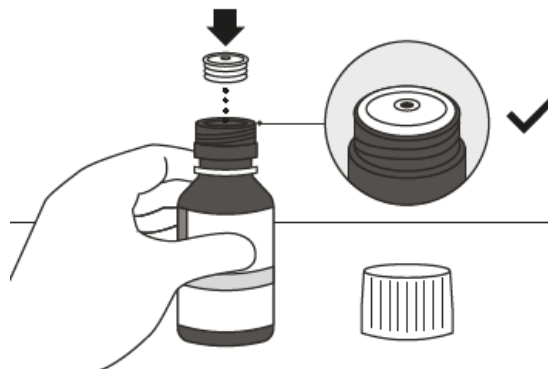
9. Vodo vlijte v stekleničko.



× Za mešanje peroralne suspenzije zdravila Xofluza **ne uporabljajte** drugih živil ali tekočin razen pitne vode.

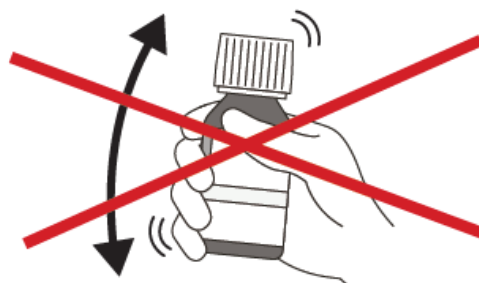
Vstavite nastavek za stekleničko

10. Z eno roko držite stekleničko na mizi.
11. Vstavite nastavek za stekleničko v odprtino in ga potisnite navzdol.
 - Nastavek za stekleničko je treba potisniti do konca, tako da je povsem pritisnjen na rob stekleničke.



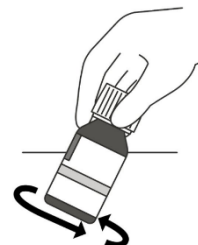
12. Pokrovček dobro privijte nazaj na stekleničko.

 **Stekleničke ne stresajte.**
Stresanje povzroči penjenje, posledica pa je lahko uporaba napačnega odmerka.



13. Primite stekleničko za pokrovček in jo 1 minuto počasi sukajte z vrtečim gibanjem.

 **1 min**

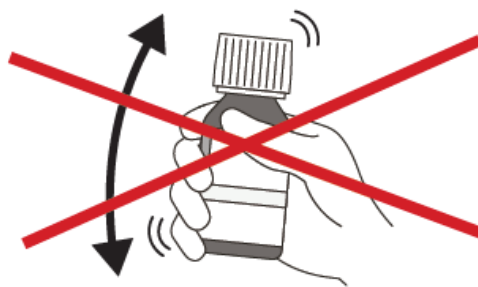


14. Zdravilo Xofluza shranjujte na sobni temperaturi (do 30 °C) in ga uporabite takoj po mešanju. Če ga ne morete uporabiti takoj, ga uporabite v 10 urah po mešanju.

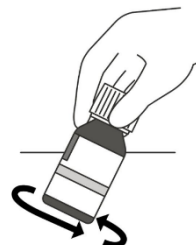
3. DEL: ODMERJANJE ZDRAVILA XOFLUZA

15. **Prepričajte se, da je bilo zdravilo Xofluza shranjeno na sobni temperaturi (do 30 °C) in da je bilo zmešano v zadnjih 10 urah.** V nasprotnem primeru ga ne uporabite in se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

 **Stekleničke *ne stresajte*.**
Stresanje povzroči penjenje,
posledica pa je lahko uporaba napačnega
odmerka.



16. Primite stekleničko za pokrovček in jo
1 minuto počasi sukajte z vrtečim gibanjem.



Izberite peroralno brizgo

17. Uporabite volumen odmerka, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt, ali izberite volumen odmerka glede na telesno maso (glejte spodnjo preglednico). Če niste prepričani, kateri volumen bi uporabili, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

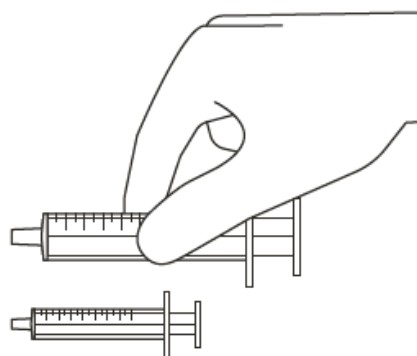
Bolnikova telesna masa	Volumen peroralne suspenzije
Do 20 kg	1 ml na kg telesne mase
20 kg do < 80 kg	20 ml (iz ene stekleničke)
80 kg ali več	40 ml (iz dveh stekleničk)

Primer: Za otroka, ki tehta 12 kg, je odmerek 12 ml peroralne suspenzije zdravila Xofluza.

18. Izberite peroralno brizgo glede na volumen odmerka.

- Če je odmerek večji od 10 ml, boste morali zdravilo iz stekleničke vzeti dvakrat – z uporabo velike brizge.
- Če je drugi odvzem manjši od 3 ml, za odvzem iz stekleničke uporabite malo brizgo.

Če niste prepričani, katero peroralno brizgo bi izbrali, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.



Primer: Za celotni odmerek 12 ml odvezmite 10 ml z veliko brizgo in nato 2 ml z malo brizgo.

× **Ne prenapolnite** brizg čez merilno skalo. Večje odmerke dajte z eno brizgo dvakrat ali z dvema brizgama.

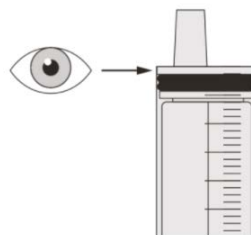
Odprite stekleničko

19. Če želite stekleničko odpreti, potisnite pokrovček navzdol in ga zavrtite v smeri, ki jo kaže puščica.
- Pokrovček shranite, da boste stekleničko po uporabi zaprli.

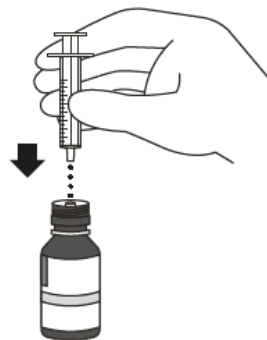


Vstavite brizgo

20. Potisnite bat peroralne brizge do konca v brizgo, da odstranite morebitni zrak.

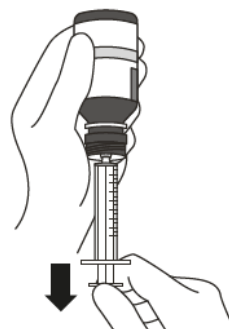


21. Stekleničko postavite na mizo in vstavite konico brizge v nastavek za stekleničko.



Izvlecite suspenzijo

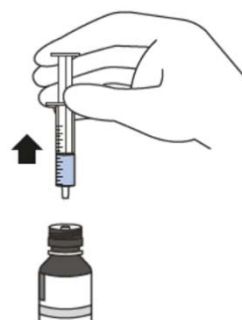
22. Če želite brizgo napolniti, stekleničko in brizgo previdno obrnite tako, da bo steklenička na vrhu.
23. Brizgo držite trdno vstavljeno v nastavek za stekleničko in počasi izvlecite bat, da boste odvzeli potrebno količino suspenzije – dokler se vrh bata ne poravna z zahtevano merilno oznako na brizgi.



Odstranite brizgo

24. Držite bat na mestu (sicer se lahko premakne) in obrnite stekleničko in brizgo pokonci na mizo.

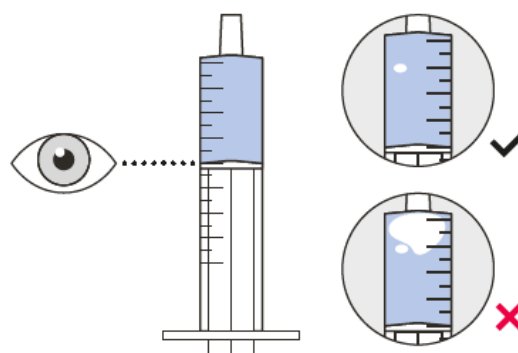
25. Odstranite peroralno brizgo z nastavka za stekleničko.



Preverite volumen v brizgi

26. S konico brizge obrnjeno navzgor preverite:

- da ste izvlekli pravilen volumen,
- da v brizgi ni velikih mehurčkov.



Opomba: Če niste odvzeli pravega volumna ali če so v brizgi veliki mehurčki, brizgo ponovno vstavite v nastavek za stekleničko, potisnite zdravilo nazaj v stekleničko ter ga nato znova izvlecite (začnite pri 22. koraku).

× **Ne prenapolnite** brizg čez merilno skalo. Več odmerkov dajte z eno brizgo dvakrat ali z dvema brizgama.

4. DEL: DAJANJE ODMERKA



Zdravila Xofluza **ne dajte** neposredno v žrelo ali prehitro, kajti to lahko povzroči zadušitev.

27. Sedite pokonci, da se vam zaradi suspenzije ne bo zaletelo.

28. Namestite peroralno brizgo v usta s konico ob enem ali drugem licu.



29. Počasi potisnite bat povsem do konca navzdol. Prepričajte se, da je oseba zdravilo pogoltnila.

Opomba: Če celoten odmerek zahteva več odvzemov, začnite znova pri 20. koraku.

5. DEL: PO DAJANJU ZDRAVILA

30. Po uporabi zdravila lahko popijete nekaj vode.



31. Stekleničko s preostalo suspenzijo zdravila Xofluza zaprite in jo vrnite v lokalno lekarno ali jo oddajte na lokalnem mestu za zbiranje.

Peroralno brizgo/peroralne brizge zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.



32. Umijte si roke.

- × Zdravila **ne smete** odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.
- × **Ne uporabite** peroralne suspenzije zdravila Xofluza ponovno za drugo osebo.

Navodilo za uporabo

Xofluza 10 mg zrnca v vrečici

Xofluza 30 mg zrnca v vrečici

Xofluza 40 mg zrnca v vrečici

marboksilbaloksavirat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Informacije v tem navodilu so namenjene vam ali osebi, ki za vas skrbi – vendar v tem navodilu pišemo samo »vi«.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Xofluza in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xofluza
3. Kako jemati zdravilo Xofluza
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xofluza
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Xofluza in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Xofluza

Zdravilo Xofluza vsebuje učinkovino marboksilbaloksavirat. To je vrsta protivirusnega zdravila, imenovanega »zaviralec od cap odvisne endonukleaze«.

To zdravilo uporabljamo za zdravljenje in preprečevanje gripe. Zdravilo ustavi širjenje virusa gripe po telesu in pomaga skrajšati čas do okrevanja od simptomov.

Za kaj uporabljamo zdravilo Xofluza

Zdravilo Xofluza uporabljamo za zdravljenje gripe pri bolnikih, starih 3 tedne ali več. Uporablja se za:

- zdravljenje gripe pri bolnikih, ki imajo simptome gripe manj kot 48 ur;
- preprečevanje gripe pri posameznikih, ki so bili v tesnem stiku z osebo, za katero obstaja sum ali je znano, da ima gripo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xofluza

Ne jemljite zdravila Xofluza:

- če ste alergični na marboksilbaloksavirat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Xofluza se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Dojenčki in otroci

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 3 tednov. Učinki zdravila Xofluza v tej starostni skupini namreč niso znani.

Druga zdravila in zdravilo Xofluza

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravila Xofluza ne jemljite skupaj z:

- odvajali,
- zdravili za zmanjšanje želodčne kisline (antacidi),
- peroralnimi prehranskimi dopolnili, ki vsebujejo železo, cink, selen, kalcij ali magnezij.

Zgoraj našeta zdravila lahko zmanjšajo učinek zdravila Xofluza.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, je zaradi previdnosti bolje, da zdravila Xofluza ne uporabljate. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Xofluza vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Xofluza vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje natrij (sol).

- Zdravilo Xofluza 10 mg in 30 mg zrnca v vrečki vsebuje manj kot 23 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli), kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.
- Zdravilo Xofluza 40 mg zrnca v vrečki vsebuje 23,6 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli). To je enako 1,2 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano.

Zdravilo Xofluza vsebuje maltitol

To zdravilo vsebuje maltitol:

- zdravilo Xofluza 10 mg zrnca v vrečki vsebuje 175 mg maltitola;
- zdravilo Xofluza 30 mg zrnca v vrečki vsebuje 525 mg maltitola;
- zdravilo Xofluza 40 mg zrnca v vrečki vsebuje 700 mg maltitola.

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Xofluza

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Preprečite stik zrnč (in tekočine po mešanju) s kožo.

Kdaj vzeti zdravilo Xofluza

Za zdravljenje gripe vzemite enkratni odmerek zdravila Xofluza čim prej. Vzemite ga v 48 urah po začetku simptomov gripe.

Za preprečevanje gripe vzemite enkratni odmerek zdravila Xofluza čim prej. Vzemite ga v 48 urah po tem, ko ste bili v tesnem stiku z okuženo osebo.

Glejte poglavje "Navodila za uporabo", kako jemati to zdravilo.

Koliko zdravila Xofluza morate vzeti

Odmerek zdravila Xofluza je odvisen od vaše telesne mase. Zdravnik ali farmacevt vam bo povedal, koliko zdravila morate vzeti.

Bolnikova telesna masa	Odmerek zdravila Xofluza
Manj kot 9 kg	2 mg/kg ^a
Od 9 kg do manj kot 15 kg	20 mg (dve 10 mg vrečici)
Od 15 kg do manj kot 20 kg	30 mg
Od 20 kg do manj kot 80 kg	40 mg
80 kg in več	80 mg (dve 40 mg vrečici)

^a Pripravo in dajanje tega odmerka mora izvesti zdravstveni delavec.

Zdravilo Xofluza lahko vzamete s hrano ali brez nje (tj. na poln ali prazen želodec). Ne mešajte zrnč ali zrnč v vodi s hrano. Vsako mešanje zunaj priporočil je odgovornost zdravstvenega delavca ali uporabnika.

Zdravilo Xofluza se lahko daje po cevki za hranjenje. Upoštevajte navodila zdravnika in/ali farmacevta glede dajanja zdravila Xofluza po cevki za hranjenje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Xofluza, kot bi smeli

Če pomotoma vzamete večji odmerek zdravila Xofluza, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Xofluza

Če pozabite vzeti odmerek deloma ali v celoti, ga vzemite čim prej.

- Za zdravljenje gripe – vzemite v 48 urah po začetku simptomov gripe.
- Za preprečevanje gripe – vzemite v 48 urah po tesnem stiku z morebitno okuženo osebo.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki pri odraslih, mladostnikih in otrocih

Resni neželeni učinek

Nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če se vam pojavi kateri od naslednjih resnih neželenih učinkov – morda boste potrebovali nujno zdravljenje, saj so to lahko znaki hude alergijske reakcije (anafilaksije):

- otekanje obraza ali kože
- srbeč izpuščaj
- nizek krvni tlak
- težko dihanje

Pogostnosti teh neželenih učinkov iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti.

Drugi možni neželeni učinki:

Pogosti se lahko pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov:

- driska
- bruhanje

Občasni se lahko pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov:

- srbeč izpuščaj

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- ishemični kolitis (vnetje debelega črevesa zaradi zmanjšane pretoka krvi)

Neželeni učinki pri otrocih, starih od 3 tednov do manj kot 12 let

Pogosti se lahko pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov:

- driska
- izpuščaj
- bruhanje

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Xofluza

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vrečki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Xofluza

- Učinkovina je marboksilbaloksavirat.
- Ena vrečica vsebuje 10 mg, 30 mg ali 40 mg marboksilbaloksavirata.
- Druge sestavine zdravila so brezvodni koloidni silicijev dioksid (E 551), hipromeloza (E 464), maltitol ((E 965), glejte poglavje 2, »Zdravilo Xofluza vsebuje maltitol«), manitol (E 421), povidon (K25) (E 1201), natrijev klorid (glejte poglavje 2, »Zdravilo Xofluza vsebuje natrij«), aroma jagode (vsebuje propilenglikol), sukraloza (E 955) in smukec (E 553b).

Izgled zdravila Xofluza in vsebina pakiranja

- Zrnca zdravila Xofluza so bele do svetlo rumene barve.
- Zdravilo Xofluza 10 mg, 30 mg ali 40 mg zrnca so na voljo v vrečicah iz laminirane folije (polietilen tereftalat/aluminij/polietilen).
- Vsaka škatla vsebuje 1 (30 mg ali 40 mg) ali 2 (10 mg) vrečici.

Za podrobnosti o pripravi zrnca za dajanje in jemanju ali dajanju zdravila preberite spodnje poglavje "Navodila za uporabo".

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo

Xofluza 10 mg zrnca v vrečici

Xofluza 30 mg zrnca v vrečici

Xofluza 40 mg zrnca v vrečici

marboksilbaloksavirat



Pred pripravo in jemanjem ali dajanjem zdravila Xofluza **preberite ta navodila za uporabo in zgornje informacije iz navodila za uporabo v celoti.**

- Prosite zdravnika ali farmacevta, naj vam pokaže, kako uporabljati zdravilo Xofluza.
- Informacije v teh navodilih za uporabo so namenjene vam ali osebi, ki za vas skrbi, vendar v teh navodilih za uporabo pišemo samo »vi«.

Shranjevanje

- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
- Zdravilo Xofluza vedno shranjujte nedosegljivo otrokom!

Pomembne informacije, ki jih morate vedeti pred pripravo in jemanjem/dajanjem zdravila Xofluza

- **Preprečite stik zrnca (in tekočine po mešanju) s kožo.**
- Pred uporabo zdravila Xofluza in po njegovi uporabi si umijte roke.
- Pred uporabo preverite rok uporabnosti in ali je zdravilo poškodovano. Ne uporabite, če je rok potekel ali je zdravilo poškodovano.

Jemanje ali dajanje zdravila Xofluza

- Odmerek zdravila Xofluza se razlikuje glede na telesno maso bolnika. Glejte spodnjo preglednico. Če še vedno niste prepričani, vprašajte svojega zdravnika ali farmacevta.

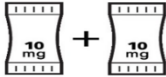
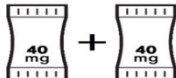
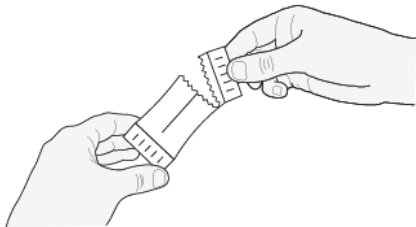
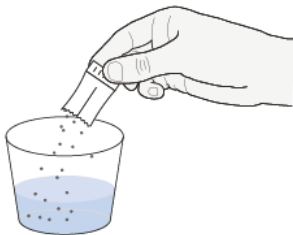
Bolnikova telesna masa	Odmerek zdravila Xofluza
Manj kot 9 kg	2 mg/kg ^a
Od 9 kg do manj kot 15 kg	20 mg (dve 10-mg vrečici)
Od 15 kg do manj kot 20 kg	30 mg
Od 20 kg do manj kot 80 kg	40 mg
80 kg in več	80 mg (dve 40-mg vrečici)

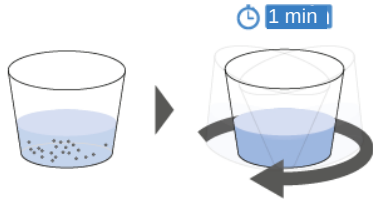
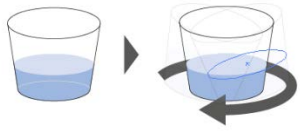
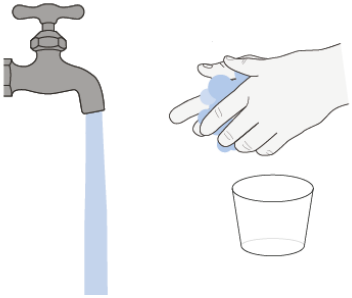
^a Pripravo in dajanje tega odmerka mora izvesti zdravstveni delavec.

- Zdravilo Xofluza se jemlje v enkratnem odmerku.
- Zdravilo Xofluza morate zmešati s približno 1 žlico (približno 15–20 ml) pitne vode.
- Zdravilo Xofluza vzemite takoj po mešanju.
- Zdravilo Xofluza lahko dajete po sondi za hranjenje. Za dajanje zdravila Xofluza po sondi za hranjenje upoštevajte navodila zdravnika in/ali farmacevta.

Priprava na dajanje zdravila Xofluza

Pripravo in dajanje zdravila bolnikom, ki tehtajo < 9 kg, mora izvesti zdravstveni delavec.

1. korak: Umijte si roke.	
2. korak: Preverite svoj odmerek (glejte zgornjo preglednico). • Preštajte število vrečic, ki jih potrebujete za svoj odmerek. • Za 20 mg odmerek uporabite dve vrečici z 10 mg. Obe vrečici vzemite skupaj, kot je opisano v nadaljevanju. • Za 80 mg odmerek uporabite dve vrečici s 40 mg. Vrečici vzemite ločeno. Sledite korakom od 3 do 9, da vzamete prvo vrečico, nato ponovite korake od 3 do 9, da vzamete drugo vrečico.	20-mg odmerek  30-mg odmerek  40-mg odmerek  80-mg odmerek 
3. korak: Zberite svoje potrebščine. Potrebovali boste: • toliko vrečic, kot jih potrebujete za svoj odmerek, • žlico, • majhen čist lonček, ki vsebuje žlico (15–20 ml) pitne vode.	
4. korak: Potrkajte po vrečici oz. vrečicah, da se prepričate, da so zrnca na eni strani vrečice. • Vrečico oz. vrečice odprite ročno ali s škarjami. • Pazite, da s škarjami ne prerežete zrnca.	
5. korak: Zrnca dodajte v lonček, ki vsebuje približno 15–20 ml pitne vode. Potrkajte po vrečici, da se prepričate, da ste odstranili vsa zrnca.	

6. korak: Lonček previdno vrtite 1 minuto ali dokler se zrnca popolnoma ne raztopijo.	
7. korak: Takoj popijte.	
8. korak: Lonček napolnite s približno 15–20 ml pitne vode. • Zavrtite, da prejmete morebitna preostala zrnca. • Takoj popijte.	
9. korak: Če so v lončku še vedno ostala zrnca, ponovite 8. korak še enkrat.	
10. korak: Umijte si roke in vse potrebščine, uporabljene za dajanje zdravila Xofluza.	
11. korak: Prazno vrečico oz. vrečice zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.	