

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XOFLUZA 40 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Baloksavir marboksil 40 mg

Baloksavir marboksil, hidroliz yoluyla anti-influenza aktivitesini gerçekleştiren aktif form olan aktif metaboliti baloksavire dönüştürülen bir ön ilaçtır.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz (monohidrat) 155,8 mg (inek sütünden elde edilmektedir)

Sodyum (stearil fumarat) 3,4 mg

Kroskarmelloz sodyum 11 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzüne "BXM40" oyulmuş, beyaz ila açık sarı, oblong şekilli film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

XOFLUZA, influenza geçirmekte olduğu dönem dışında sağlıklı olan veya influenzaya bağlı komplikasyon geliştirme riski yüksek olan ve 48 saatten daha kısa süredir semptomatik olan 12 yaş ve üzeri hastalarda akut komplike olmayan influenza tedavisinde ve maruziyet sonrası influenza profilaksisi için endikedir.

Kullanım kısıtlamaları:

İnfluenza virüsleri zamanla değişir ve virüs tipi veya alt tipi, direncin ortaya çıkması veya viral virülanstaki değişiklikler gibi faktörler antiviral ilaçların klinik yararını azaltabilir. XOFLUZA'nın kullanılıp kullanılmayacağına karar verirken, dolaşımdaki influenza virüsü suşları için ilaca duyarlılık modelleri hakkında mevcut bilgiler göz önünde bulundurulmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

İnfluenza Tedavisi

XOFLUZA tedavisine influenza semptomları başladıktan sonraki ilk 48 saat içinde başlanmalıdır.

Maruziyet sonrası influenza profilaksisi

İnfluenza olduğu bilinen veya şüphesi bulunan bir kişiyle yakın teması izleyen 48 saat içinde mümkün olan en kısa sürede tek bir baloksavir marboksil dozu alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Yetişkinler ve adolesanlar (≥ 12 yaş)

XOFLUZA'nın 12 yaş ve üzeri için tek seferde vücut ağırlığına bağlı olarak tavsiye edilen dozu Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1 12 yaş ve üzeri yetişkin ve adolesanlarda tavsiye edilen XOFLUZA dozu

Hasta vücut ağırlığı (kg)	Tavsiye edilen tek oral doz
40 kg ila < 80 kg	Toplam tek doz 40 mg için tek seferde alınan 2 adet 20 mg'lık tablet (blister 2 adet 20 mg'lık tablet içerir)
≥ 80 kg	Toplam tek doz 80 mg için tek seferde alınan 2 adet 40 mg'lık tablet (blister 2 adet 40 mg'lık tablet içerir)

Unutulan veya geciken dozlar:

XOFLUZA tabletler tek doz olarak alındığından geçerli değildir.

Doz ayarlamaları:

Doz azaltımı önerilmez.

Uygulama şekli:

XOFLUZA oral kullanım içindir. Tabletler bütün olarak yutulmalı, kırılmamalıdır.

Yiyeceklerle birlikte veya aç karnına alınabilir. (bkz. Bölüm 5.2).

XOFLUZA'nın süt ürünleri, kalsiyum takviyeli içecekler, polivalent katyon içeren laksatifler, antiasitler veya oral takviyelerden (örneğin, kalsiyum, demir, magnezyum, selenyum veya çinko) birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Hafif (Child-Pugh A) veya orta derecede (Child-Pugh B) karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli (Child-Pugh C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışma yapılmamıştır (bkz. Bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği:

Popülasyon farmakokinetik analizi, kreatinin klerensi (CrCl) 50 mL/dak ve üzerinde olan hastalarda böbrek fonksiyonunun baloksavirin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı bir etkisini tanımlanmamıştır. Şiddetli böbrek yetmezliğinin baloksavir marboksil veya aktif metabolitinin farmakokinetiği üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

XOFLUZA'nın güvenliliği ve etkililiği 12 yaş altı çocuklarda kanıtlanmamıştır.

XOFLUZA'nın komplike olmayan akut influenza tedavisindeki güvenliliği ve etkililiği, en az 40 kg ağırlığındaki 12 yaş ve üzeri çocuk hastalarda kanıtlanmıştır.

Geriyatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

65 yaş üzeri hastalarda doz ayarlaması önerilmez (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

XOFLUZA, etkin madde baloksavir marboksil veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Laktoz intoleransı

XOFLUZA laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, total laktaz eksikliği veya glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Yardımcı maddeler:

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin baloksavir marboksil veya aktif metaboliti baloksavir üzerindeki etkileri:

Polivalan katyon içeren ürünler, baloksavirin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. XOFLUZA, laksatifler veya antasitler gibi polivalan katyon içeren ürünler veya demir, çinko, selenyum, kalsiyum, magnezyum içeren oral takviyeler ile alınmamalıdır.

İnfluenza virüsüne karşı immün yanıt:

İnfluenza aşıları ve baloksavir marboksil ile etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Doğal olarak edinilmiş ve deneysel influenza çalışmalarında, XOFLUZA ile tedavi, influenza enfeksiyonuna karşı humoral antikor yanıtını bozmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlarda herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar/Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda XOFLUZA'nın etkisi bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Baloksavir marboksil için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir veya sınırlıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermektedir (bkz. bölüm 5.3).

Tedbir olarak, gebelik sırasında XOFLUZA kullanımından kaçınılması tercih edilir.

Laktasyon dönemi

Baloksavir marboksilin ve aktif metabolitinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Baloksavir marboksil ve metabolitleri emziren sıçanların sütüne geçmektedir.

Yenidoğan/infantlar üzerindeki risk dışlanamaz.

Emzirmenin çocuk için faydaları ve tedavinin anne için faydaları dikkate alınarak emzirmenin durdurulması veya baloksavir marboksil tedavisinin kesilmesine karar verilmelidir

Üreme yeteneği / Fertilité

XOFLUZA ile yapılmış hayvan çalışmalarında erkek veya dişi fertilitesi üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

XOFLUZA'nın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde herhangi bir etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

Pazarlama sonrası koşullarda anafilaksi/anafilaktik aşırı duyarlılık reaksiyonları ve ürtiker ve anjiyoödem gibi daha az şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlenmiştir. Klinik çalışmalarda bu reaksiyonlardan sadece ürtikerin, "yaygın olmayan" tahmini sıklık kategorisinde olduğu gözlemlenmiştir.

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları, spontan vaka raporlarına ve girişimsel olmayan çalışma programlarından alınan vakalara dayanarak baloksavir marboksil (Tablo 2) ile pazarlama sonrası deneyimlerinden belirlenmiştir.

Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Her advers ilaç reaksiyonu için karşılık gelen sıklık kategorisi, sıklık şekillerine ve şu düzene dayanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$).

Tablo 2 Pazarlama sonrası deneyimden elde edilen advers ilaç reaksiyonları

Sistem Organ Sınıfı (SOC)	Advers Reaksiyon (tercih edilen terim, MedDRA)	Sıklık
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Anafilaksi	Bilinmiyor
	Anafilaktik reaksiyonlar	Bilinmiyor
	Hipersensitivite	Bilinmiyor
Deri ve derialtı hastalıkları	Ürtiker	Yaygın olmayan
	Anjiyoödem	Bilinmiyor

Pediyatrik popülasyon:

109 adölesan hastada (≥ 12 yaş ila < 18 yaş) güvenlilik profilinin, yetişkin hastalardakine benzer olduğu tespit edilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr: e-posta: tufam@titck.gov.tr, tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Baloksavir marboksil ile aşırı doz bildirimleri klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyim süresince alınmıştır. Doz aşımı bildiren vakaların çoğunda hiçbir advers reaksiyon bildirilmemiştir. Doz aşımı sonucunda hangi semptomların görülebileceği ile ilgili yeterli veri yoktur.

Tedavi

XOFLUZA için bilinen spesifik bir antidot yoktur. Doz aşımı durumunda, hastanın belirti ve semptomlarına dayanarak standart destekleyici tıbbi bakım başlatılmalıdır.

Baloksavirin yüksek serum protein bağlanması nedeniyle diyalizle önemli ölçüde uzaklaştırılması olası değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Direkt etkili antiviraller, diğer antiviraller

ATC kodu: J05AX25

Etki mekanizması:

Baloksavir marboksil, hidroliz ile anti-influenza aktivitesi uygulayan aktif form olan baloksavire dönüştürülen bir ön ilaçtır. Baloksavir, viral RNA polimeraz kompleksinin polimeraz asidik (PA) alt birimindeki influenza virüsüne özgü bir enzim olan cap-bağımlı endonükleaza (CEN) etki eder ve böylece influenza virüsü genomlarının transkripsiyonunu inhibe ederek influenza virüsü replikasyonunun inhibisyonunu sağlar.

In-vitro aktivite

Baloksavirin %50 inhibisyon konsantrasyonu (IC₅₀), bir enzim inhibisyon tetkikinde influenza A virüsleri için 1,4 ila 3,1 nmol/L ve influenza B virüsleri için 4,5 ila 8,9 nmol/L bulunmuştur.

MDCK hücre kültürü tetkikinde, baloksavirin medyan %50 etkili konsantrasyon (EC₅₀) değerleri, alt tür A/H1N1 suşları için 0,73 nmol/L (n=31; aralık: 0,20-1,85 nmol/L), A/H3N2 suşları için 0,83 nmol/L (n=33; aralık: 0,35-2,63 nmol/L) ve B tipi suşlar için 5,97 nmol/L (n=30; aralık: 2,67-14,23 nmol/L) bulunmuştur.

Bir MDCK hücre bazlı virüs titresi azaltma tetkikinde, baloksavirin %90 etkili konsantrasyon (EC₉₀ değerleri, alt tür A/H1N1 ve A/H3N2 virüsleri için 0,46 ila 0,98 nmol/L, kuş alt türü A/H5N1 ve A/H7N9 virüsleri için 0,80 ila 3,16 nmol/L ve B tipi virüsler için 2,21 ila 6,48 nmol/L aralığında bulunmuştur.

Direnç

İn vitro veya klinik çalışmalarda seçilen PA/I38T/F/M/N mutasyonu olan virüsler, influenza A virüsleri için 11 ila 57 kat, influenza B virüsleri için ise 2 ila 8 kat arasında değişen EC₅₀ değerlerindeki değişikliklerle birlikte baloksavire karşı düşük duyarlılık göstermektedir.

Komplike olmayan influenza tedavisine ilişkin iki Faz 3 çalışmasında (aşağıya bakınız), başlangıç izolatlarında baloksavire direnç saptanmamıştır. Baloksavir marboksil ile tedavi edilen 36/370 (%9,7) ve 15/290 (%5,2) hastada tedaviye bağlı PA/I38T/M/N mutasyonları tespit edilmiş olup plasebo ile tedavi edilen hiçbir hastada tespit edilmemiştir.

Maruziyet sonrası profilaksi ile ilgili Faz 3 çalışmada (aşağıya bakın), baloksavir marboksil ile tedavi edilen 374 hastanın 10'unda (%2,7) tedaviye bağlı PA/I38T/M mutasyonları tespit edilmiştir. Kurtarma tedavisi olarak baloksavir marboksil alan 2 kişi haricinde plasebo ile tedavi edilen hastalarda PA/I38 süstitüsyonları görülmemiştir.

Baloksavir, aşağıdaki mutasyonlara sahip suşlar dahil nöroaminidaz inhibitörüne dirençli olduğu düşünülen influenza virüslerine karşı *in vitro* olarak aktiftir. A/H1N1'de H274Y, A/H3N2'de E119V ve R292K, tip B virüsünde R152K ve D198E, A/H5N1'de H274Y ve A/H7N9'da R292K.

Klinik çalışmalar:

Komplike olmayan influenza tedavisi

Capstone 1 (1601T0831) çalışması, aksi takdirde sağlıklı, erişkin ve adölesan komplike olmayan influenza hastalarında (≥ 12 ila ≥ 64 yaş) plasebo veya oseltamivire kıyasla oral yoldan uygulanan tek doz baloksavir marboksilin etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek amacıyla Japonya ve ABD'de gerçekleştirilmiş randomize, çift kör ve çok merkezli bir faz III klinik çalışmadır. Hastalar, baloksavir marboksil (40 ila < 80 kg arasında olan hastalar 40 mg, ≥ 80 kg olan hastalar 80 mg almıştır), 5 gün süreyle günde iki defa oseltamivir 75 mg (sadece ≥ 20 yaşında ise) veya plasebo verilmek üzere randomize edilmiştir. Dozlama, ilk semptomların başlamasından sonra 48 saat içinde gerçekleştirilmiştir.

2016-2017 Kuzey Yarımküre influenza sezonunda toplam 1.436 hasta (118'i ≥ 12 ila ≤ 17 yaş arasında) çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada baskın influenza virüsü suşu A/H3 alt tipi (%84,8 ila %88,1), ardından B tipi (%8,3 ila %9,0) ve A/H1N1pdm alt tipi (%0,5 ila %3,0) idi. Primer etkililik sonlanma noktası semptomlar (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı, ateş veya titreme, kas veya eklem ağrısı ve yorgunluk) hafifleyene kadar geçen süreydi (TTAS). Baloksavir marboksil, plaseboya kıyasla TTAS'de istatistiksel açıdan anlamlı azalma elde etmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Capstone 1: Semptomların hafiflemesine kadar geçen süre (baloksavir marboksile kıyasla plasebo)

Semptomların Hafiflemesine Kadar Geçen Süre (Medyan [saat])			
Baloksavir marboksil 40/80 mg (%95 GA) N=455	Plasebo (%95 GA) N=230	Baloksavir marboksil ve plasebo arasındaki fark (Fark için %95 GA)	P-değeri
53,7 (49,5, 58,5)	80,2 (72,6, 87,1)	-26,5 (-35,8, -17,8)	< 0,0001

GA: Güven aralığı

Baloksavir marboksil grubu oseltamivir grubu ile karşılaştırıldığında, TTAS (sırasıyla 53,5 saat ve 53,8 saat) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir..

Medyan (%95 GA) TTAS, baloksavir marboksil ve plasebo için > 0 ila ≤ 24 saat semptomatik olan hastalarda sırasıyla 49,3 (44,0, 53,1) ve 82,1 (69,5, 92,9) saat ve > 24 ila ≤ 48 saat semptomatik olan hastalar için 66,2 (54,4, 74,7) ve 79,4 (69,0, 91,1) saat idi.

Baloksavir marboksil ile tedavi edilen hastalarda ateşin sona ermesine kadar geçen süre plasebo alanlarda 42,0 saate (%95 GA: 37,4, 44,6) kıyasla 24,5 saat (%95 GA: 22,6, 26,6) olmuştur. Oseltamivir grubuna kıyasla baloksavir marboksil grubunda ateş süresi bakımından herhangi bir fark kaydedilmemiştir.

Capstone 2 (1602T0832) çalışması, komplikasyonların gelişimine yatkın olan en az bir altta yatan faktörü bulunan, komplike olmayan influenzalı erişkin ve adölesan hastalarda (≥ 12 yaşında) plasebo veya oseltamivire kıyasla oral yoldan uygulanan tek doz baloksavir marboksilin etkililiğini ve güvenliğini değerlendirmek üzere tasarlanmış randomize, çift kör ve çok merkezli bir faz III klinik çalışmadır. Hastalar, 5 gün süreyle günde iki kez 75 mg oseltamivir, tek bir oral baloksavir marboksil dozu (Capstone 1’de olduğu gibi ağırlığa göre) veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Dozlama, ilk semptomların başlamasından sonra 48 saat içinde gerçekleştirilmiştir.

Toplam 2184 hastanın 59’u ≥ 12 ila ≤ 17 yaşındadır, 446’sı ≥ 65 ila ≤ 74 yaşındadır, 142’si ≥ 75 ila ≤ 84 yaşındadır ve 14’ü ≥ 85 yaşındadır. Bu çalışmada baskın influenza virüsleri A/H3 alt tipi (%46,9 ila %48,8) ve influenza B (%38,3 ila %43,5) idi. Primer etkililik sonlanım noktası influenza semptomlarının (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı, ateş veya titreme, kas veya eklem ağrısı ve yorgunluk) iyileşmesine kadar geçen süreydi (TTIS). Baloksavir marboksil, plaseboya kıyasla TTIS’de istatistiksel açıdan anlamlı azalma elde etmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Capstone 2: İnfluenza semptomlarının iyileşmesine kadar geçen süre (baloksavir marboksile kıyasla plasebo)

İnfluenza Semptomlarının İyileşmesine Kadar Geçen Süre (Medyan [saat])			
Baloksavir marboksil 40/80 mg (%95 GA) N=385	Plasebo (%95 GA) N=385	Baloksavir marboksil ve plasebo arasındaki fark (Fark için %95 GA)	P-değeri
73,2 (67,5, 85,1)	102,3 (92,7, 113,1)	-29,1 (-42,8, -14,6)	< 0,0001

Baloksavir marboksil grubu oseltamivir grubu ile karşılaştırıldığında, TTIS (sırasıyla 73,2 saate karşılık 81,0 saat) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Medyan (%95 GA) TTIS, baloksavir marboksil ve plasebo için > 0 ila ≤ 24 saattir. Semptomatik olan hastalarda sırasıyla 68,6 (62,4, 78,8) ve 99,1 (79,1, 112,6) saat ve > 24 ila ≤ 48 saattir. Semptomatik olan hastalar için 79,4 (67,9, 96,3) ve 106,7 (92,7, 125,4) saat idi.

Tip A/H3 virüsü ile enfekte hastalar için, TTIS baloksavir marboksil grubunda plasebo grubuna göre daha kısaydı, ancak oseltamivir grubuna kıyasla daha kısa değildi (bkz. Tablo 5). Tip B virüsü ile enfekte hasta alt grubunda, medyan TTIS baloksavir marboksil grubunda hem plasebo hem de oseltamivir grubuna göre daha kısaydı (bkz. tablo 5).

Tablo 5. İnfluenza virüsü alt tipine göre semptomların iyileşmesine kadar geçen süre

Semptomların İyileşmesine kadar geçen Süre (Saat) Medyan [%95 GA]			
Virüs	Baloksavir marboksil	Plasebo	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

Baloksavir marboksil ile tedavi edilen hastalarda ateşin sona ermesine kadar geçen medyan süre plasebo grubunda 50.7 saate (%95 GA: 44,6, 58,8) kıyasla 30.8 saat (%95 GA: 28,2, 35,4) olmuştur. Baloksavir marboksil grubu ile oseltamivir grubu arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir.

İnfluenzaya bağlı komplikasyonların (ölüm, hastaneye yatış, sinüzit, orta kulak iltihabı, bronşit ve/veya pnömoni) genel insidansı, baloksavir marboksil grubunda %2,8 (11/388 hasta) iken plasebo grubunda %10,4'dür (40/386 hasta). Baloksavir marboksil grubunda plasebo grubuna kıyasla influenzaya bağlı komplikasyonların genel düşük insidansına, daha düşük bronşit (sırasıyla %1,8'e karşı %6,0) ve sinüzit insidansı (sırasıyla %0,3'e karşı %2,1) neden olmuştur.

Maruziyet sonrası influenza profilaksisi

Çalışma 1719T0834, maruziyet sonrası influenza profilaksisi açısından plaseboya kıyasla oral yoldan uygulanan tek doz baloksavir marboksilin etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek için Japonya'da 749 katılımcı ile gerçekleştirilmiş randomize, çift kör ve çok merkezli bir faz III çalışmadır. Katılımcılar, influenza ile enfekte indeks hastaların hane halkı temaslarıydı.

12 yaş ve üzeri toplam 607 katılımcı tedavi çalışmalarında olduğu gibi kiloya göre dozlanmış baloksavir marboksil veya plasebo almıştır. Katılımcıların çoğu (%74), indeks hastanın semptom başlangıcından sonraki 24 saat içinde kaydedilmiştir. İndeks hastalarda baskın influenza virüsü suşları, A/H3 alt tipi (%49,1) ve A/H1N1pdm alt tipi (%46,2) ve influenza B (%0,9) olmuştur.

Primer etkililik sonlanım noktası, influenza virüsü ile enfekte olan ve 1. günden 10. güne kadar ateş ve en az bir solunum semptomu ile başvuran hane halkı bireylerinin oranıdır. Laboratuvar onaylı klinik influenzaya sahip hastaların oranı plasebo grubunda %13,6'ya karşılık baloksavir marboksil grubunda %1,9 olarak raporlanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür (bkz. Tablo 6).

Tablo 6. İnfluenza virüsü, ateş ve en az bir solunum semptomu olan kişilerin oranı (baloksavire karşılık plasebo)

İnfluenza virüsü, ateş ve en az bir solunum semptomu olan kişilerin oranı (%) mITT popülasyonu			
Baloksavir marboksil (%95 GA)	Plasebo (%95 GA)	Risk Oranı (Risk oranı için %95 GA)	P-değeri

N=374 1,9 (0,8, 3,8)	N=375 13,6 (10,3, 17,5)	0,14 (0,06, 0,3)	< 0,0001
İnfluenza virüsü, ateş ve en az bir solunum semptomu olan ≥ 12 yaşında hastaların oranı (%)			
N=303 1,3 (0,4, 3,3)	N=304 13,2 (9,6, 17,5)	0,1 (0,04, 0,28)	< 0,0001

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral uygulamadan sonra baloksavir marboksil, büyük ölçüde aktif metaboliti baloksavire dönüşür. Baloksavir marboksilin plazma konsantrasyonu çok düşük veya kantitasyon sınırının altındadır (<0,100 ng/mL).

80 mg baloksavir marboksilin tek bir oral uygulamasının ardından, baloksavirin pik plazma konsantrasyonuna (Tmaks) ulaşana kadar geçen süre açlık durumunda yaklaşık 4 saattir. Baloksavir marboksil ile oral dozlamadan sonra baloksavirin mutlak biyoyararlanımı belirlenmemiştir.

Gıdanın etkisi:

Açlık koşullarında ve bir öğünle (yağdan 150 kcal dahil olmak üzere yaklaşık 400 ila 500 kcal) baloksavir marboksil uygulaması içeren bir gıda etkisi çalışması tokluk koşullarında baloksavirin C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %48 ve %36 oranında azalttığını göstermiştir. Tmaks, gıda varlığında değişmemiştir. Klinik çalışmalarda, baloksavir gıda ile birlikte veya gıdasız alındığında etkililik açısından klinik olarak anlamlı farklar olmamıştır.

Dağılım:

In vitro bir çalışmada baloksavirin insan serum proteinlerine, özellikle albümine bağlanması %92,9 - %93,9 olmuştur. Oral yolla tek doz 80 mg baloksavir marboksil uygulanmasının ardından baloksavirin görünür dağılım hacmi, beyaz ırktan hastalarda yaklaşık 1180 litre ve Japon hastalarda 647 litredir.

Biyotransformasyon:

Baloksavir, glukuronid oluşturmak üzere CYP3A4'ten sülfoksit oluşturmak için öncelikle UGT1A3 tarafından metabolize edilmektedir.

İlaç-ilaç etkileşimi çalışmaları:

In vitro ve *in vivo* ilaç-ilaç etkileşim (DDI) çalışmalarına göre, baloksavir marboksil ve baloksavirin CYP veya UGT ailelerinin izozimlerini inhibe etmesi veya CYP enzimlerinin anlamlı indüksiyonuna neden olması beklenmez.

In vitro taşıyıcısı çalışmaları ve *in vivo* DDI çalışmalarına dayalı olarak, baloksavir marboksil ve baloksavir ile bu taşıyıcıların substratı olan ilaçlar arasında farmakokinetik açıdan anlamlı bir etkileşim beklenmemektedir. OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 veya MATE2K.

Atılım:

40 mg [¹⁴C]-işaretleli baloksavir marboksilin tek bir oral uygulamasının ardından, dışkıyla atılan toplam radyoaktivite oranı, uygulanan dozun %80,1'i idi ve %14,7'si idrarla atılmıştır (uygulanan dozun %3,3 ve %48,7'si baloksavir olarak sırasıyla idrarla ve dışkıyla atılmıştır).

Eliminasyon:

Oral yolla tek doz baloksavir marboksilin uygulanmasının ardından baloksavirin görünür terminal eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2,z}$), beyaz ırk hastalarda 79,1 saattir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Oral yolla tek doz baloksavir marboksilin uygulanmasının ardından, baloksavir 6 – 80 mg doz aralığında doğrusal farmakokinetik sergilemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Vücut ağırlığı:

Vücut ağırlığı, baloksavir farmakokinetiği için popülasyon farmakokinetik analizine dayalı anlamlı bir eşdeğişkendi. Baloksavir marboksil için doz ayarlamaları vücut ağırlığına göre yapılmıştır (bkz. bölüm 4.2).

Cinsiyet:

Bir popülasyon farmakokinetik analizinde, cinsiyetin baloksavirin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi tespit edilmemiştir. Cinsiyete dayalı doz ayarlaması gerekli değildir.

İrk:

Popülasyon farmakokinetik analizine göre, ırk; baloksavirin oral klerensinde (CL/F) vücut ağırlığına ek bir eşdeğişkendir, ancak baloksavir marboksilin ırka göre doz ayarlaması gerekli değildir.

Yaş:

12 ila 64 yaşları arasında kişilerde klinik çalışmalardan elde edilen plazma baloksavir konsantrasyonları kullanılarak yapılan bir popülasyon farmakokinetik analizinde, yaş; baloksavirin farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir eş değişken olarak tanımlanmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda (< 12 yaş) baloksavirin farmakokinetiği konusunda sınırlı veri vardır.

Geriatrik popülasyon:

≥ 65 yaşında 181 hastadan toplanan farmakokinetik veriler, plazmada baloksavire karşı maruziyetin ≥ 12 ila 64 yaşındaki hastalar ile benzer olduğunu göstermektedir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin baloksavir marboksil veya baloksavirin farmakokinetiği üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir. Böbrek yetmezliğinin, baloksavir marboksil veya baloksavirin eliminasyonunu değiştirmesi beklenmez.

Karaciğer yetmezliği:

Normal karaciğer fonksiyonu olan sağlıklı gönüllü kıyasla orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf A ve B) olan hastalarda baloksavirin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda baloksavirin farmakokinetiği değerlendirilmemiştir (bkz Bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, geleneksel güvenlilik farmakolojisi, akut ve tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarına dayalı olarak insanlara yönelik özel bir tehlike olmadığını ortaya koymaktadır.

Spesifik deneysel koşullar altında (aç bırakıldığında ve yiyecek otoklavlandığında veya radyasyonla muamele edildiğinde, K vitamini sınırlayıcı/eksik koşullara neden olur)EAA_{0-24sa}'ya dayanan insan maruziyetine en azından eşit maruziyetlerde sıçanlarda PT ve APTT uzaması gözlenmiştir. Bu etkiler, EAA_{0-24sa} 'ya göre insan maruziyetinin 8 katına eşdeğer test edilen en yüksek dozda 4 haftaya kadar süren maymun çalışmalarında gözlenmemiştir. Sınırlı klinik anlamlı olduğu düşünülmektedir.

Baloksavir marboksil ile karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır.

Ön ilaç baloksavir marboksilin ve etkin formu baloksavirin, bakteriyel ters mutasyon testlerinde, kültürlenmiş memeli hücreleri ile mikronükleus testlerinde negatif ve baloksavir marboksil *in vivo* kemirgen mikronükleus testinde negatif bulduklarından genotoksik olmadıkları kabul edilmiştir.

Baloksavir marboksil, erkek ve dişi sıçanlara, EAA_{0-24saate} göre insan maruziyetinin 5 katına eşdeğer maruziyet sağlayan dozlarda oral yoldan verildiğinde fertilité üzerinde hiçbir etkiye sahip olmadığı görülmüştür.

Baloksavir marboksil, sıçanlarda veya tavşanlarda malformasyonlara neden olmamıştır.

Gebeliğin 6-17. günü arasındaki günlük dozlarla sıçanlarda yapılan baloksavir marboksil oral embriyofetal gelişim çalışmasında, EAA_{0-24saate} göre insan maruziyetinin 5 katına eşit maruziyet sağlayan en yüksek test dozuna kadar hiçbir maternal veya fetal toksisite görülmemiştir.

Tavşanlarda, MHRD'yi takiben EAA_{0-24saate} göre insan maruziyetinin 14 katına eşdeğer maruziyet sağlayan bir doz seviyesi, maternal toksisiteye neden olmuş ve düşükler ve iskelet varyasyonlu (servikal kaburga) yüksek fetüs insidansı görülmüştür. İskelet varyasyonu, bitişik servikal vertebranın büyüme sürecinde yeniden absorbe edilmiştir. Tavşanlarda EAA_{0-24saate} göre insan maruziyetinin 6 katına eşit bir maruziyet sağlayan bir dozun yan etkileri görülmemiştir.

Sıçanlarda yapılan doğum öncesi ve sonrası çalışmada, EAA_{0-24saate} göre insan maruziyetinin 5 katına eşit maruziyet sağlayan en yüksek test dozuna kadar damlarda ve yavru sıçanlarda ilaca bağlı olumsuz bulgular görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet içeriği:

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmektedir)

Kroskarmelloz sodyum

Povidon (K:25)

Mikrokristalin selüloz

Sodyum stearil fumarat

Film kaplama:

Opadry White 03A48081 kullanılmaktadır.

Opadry White içeriği:

Hipromelloz

Talk

Titanyum dioksit (E171)

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Orijinal ambalajında, ışıktan ve nemden koruyarak saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

1 adet film kaplı tablet ihtiva eden alüminyum blister

2 adet film kaplı tablet ihtiva eden alüminyum blister

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi

Uniq İstanbul

Ayazağa Cad. No:4, D/101

Maslak 34396, Sarıyer- İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2021/64

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.03.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ