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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW5653k0Q3NRQ3NRQ3NRSHY353k0RG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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
20 kg ila < 80 kg	Toplam tek doz 40 mg için tek seferde alınan 1 adet 40 mg tablet veya 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 suyla bütün olarak yutulmalı, kırılmamalıdır.

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

XOFLUZA'nın laksatifler, antiasitler gibi polivalent katyon içeren ürünler veya demir, çinko, selenyum, kalsiyum veya magnezyum içeren oral takviyelerle 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 XOFLUZA'nın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (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 12 yaş ve üzeri çocuk hastalarda kanıtlanmıştır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: CWS6A0QNRQ8KKQ4 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Geriyatrik popülasyon (≥ 65 yaş):
65 yaş üzeri hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (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.

Sodyum
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
Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar/Doğum Kontrolü (Konstrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda XOFLUZA'nın etkisi bilinmemektedir.

Gebelik dönemi
Gebelik esnasında baloksavir marboksile 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 göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0Q3NRQ3NRQ3NRSHY3S3k0RG83 Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 / Fertilite
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 anafilaski/anafilaktik aşırı duyarlılık reaksiyonları ve ürtiker ve anjiyoödem gibi daha az şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlenmiştir. Klinik çalışmalarda bu reaksiyonlardan sadece ürtiker, "yaygın olmayan" tahmini sıklık kategorisinde gözlemlenmiştir.

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

Advers ilaç reaksiyonları MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Her advers ilaç reaksiyonu için karşılık gelen sıklık kategorisi, sıklık şekillerine ve şu düzene dayanmaktadır: çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 2 Adolesan ve yetişkin hastalarda 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 doku hastalıkları	Ürtiker*	Yaygın olmayan
	Anjiyoödem	Bilinmiyor

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0Q3NRQ3NRQ3NRSHY3S3k0RG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

* Ürtiker sıklığı adolesan ve yetişkin hastalarda gerçekleştirilen klinik çalışma verilerine dayanmaktadır. Yukarıda listelenen diğer reaksiyonlar klinik çalışmalarda bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Baloksavir marboksilin pediyatrik hastalardaki (1 ila <12 yaş) güvenliliği tedavi ve mariziyet sonrası profilaksi çalışmalarından toplanan veriler ile tespit edilmiştir. Klinik çalışma deneyimi doğrultusunda tanımlanmış olan advers ilaç reaksiyonları Tablo 3'te sunulmaktadır.

Tablo 3 Klinik çalışma deneyimi doğrultusunda çocuklarda advers ilaç reaksiyonları

Sistem Organ Sınıfı (SOC)	**Advers Reaksiyon (tercih edilen terim, MedDRA)**	**Sıklık**
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare	Yaygın
	Kusma	Yaygın
Deri ve derialtı doku hastalıkları	Döküntü	Yaygın

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 doz aşımı 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 bulunmamaktadır.

Doz aşımında 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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0Q3NRQ3NRQ3NRSHY3S3k0RG83 Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

endonükleaza (CEN) etki eder ve böylece influenza virüsü genomlarının transkripsiyonunu inhibe ederek influenza virüsü replikasyonunun inhibisyonunu sağlar.

İn-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 (EC_{90} 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/S mutasyonu olan virüsler, influenza A virüsleri için 11 ila 57 kat, influenza B virüsleri için ise 2 ila 8 kat arasında değişen EC_{50} değerlerindeki değişikliklerle birlikte baloksavire karşı düşük duyarlılık göstermektedir.

Komplike olmayan influenza tedavisine ilişkin üç Faz III çalışmasında (aşağıya bakınız), başlangıç izolatlarında baloksavire direnç saptanmamıştır. Yetişkin ve adolesanlarda gerçekleştirilen iki çalışmada, 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.

Pediyatrik hastalarda gerçekleştirilen Faz III çalışmasında, baloksavir marboksil tedavvi grubundaki influenza ile enfekte 57 katılımcının 11'inde (%19,3) tedaviye bağlı PA/I38T/M/N mutasyonları tespit edilmiştir. Maruziyet sonrası profilaksi ile ilgili Faz III çalışmada (aşağıya bakınız), 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 sübstitüsyonları 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
Yetişkin ve adolesan hastalar
Capstone 1 (1601T0831) çalışması, aksi takdirde sağlıklı, erişkin ve adolesan 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 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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0Q3NRQ3NRQ3NRSHY3S3k0RG83 Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

≥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 istatiksel açıdan anlamlı azalma elde etmiştir (bkz. Tablo 4).

Tablo 4. Capstone 1: Semptomların hafiflemesine kadar geçen süre (baloksavir marboksile kıyasla plasebo), ITTI popülasyonu*

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
*ITTI: Tedavi amaçlı enfekte popülasyon influenza tanısı doğrulanmış olarak çalışma ilacını alan hastalardan oluşmaktadır.
İnfluenzanın doğrulanması, 1. Gündeki RT-PCR sonuçlarına dayanmaktadır.

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 olmuştur..
Baloksavir marboksil ile tedavi edilen hastalarda ateşin sona ermesine kadar geçen süre plasebo alanlarda 42 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 adolesan hastalarda (≥ 12 yaş) plasebo veya oseltamivire kıyasla tek doz oral tablet baloksavir marboksilin etkililiğini ve güvenliliğini 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) olmuştur. Primer etkililik sonlanım noktası influenza semptomlarının (öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0Q3NRQ3NRQ3NRSHY3S3k0RG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

tıkanıklığı, ateş veya titreme, kas veya eklem ağrısı ve yorgunluk) iyileşmesine kadar geçen süredir (TTIS). Baloksavir marboksil ile, plaseboya kıyasla TTIS'de istatiksel açıdan anlamlı azalma elde edilmiştir (bkz.Tablo 5).

Tablo 5. Capstone 2: İnfluenza semptomlarının iyileşmesine kadar geçen süre (baloksavir marboksile kıyasla plasebo), ITTI popülasyonu

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 saat) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

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

Tip A/H3 virüsü ile enfekte hastalar için, TTIS baloksavir marboksil grubunda plasebo grubuna göre daha kısa olmuş, ancak oseltamivir grubuna kıyasla daha kısa olmamıştır (bkz. Tablo 6). Tip B virüsü ile enfekte hasta alt grubunda, medyan TTIS baloksavir marboksil grubunda hem plasebo hem de oseltamivir grubuna göre daha kısa olmuştur (bkz. Tablo 6).

Tablo 6. İnfluenza virüsü alt tipine göre semptomların iyileşmesine kadar geçen süre, ITTI popülasyonu

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,] 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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-esya

bronşit (sırasıyla %1,8'e karşı %6,0) ve sinüzit insidansı (sırasıyla %0,3'e karşı %2,1) neden olmuştur.

Pediyatrik hastalar (1 ila <12 yaş)
Ministone-2 (CP40563), influenza benzeri semptomları olan, aksi takdirde sağlıklı pediyatrik hastalarda (1 ila < 12 yaş) oral süspansiyonu için granül baloksavir marboksilin tek bir oral dozunun güvenliliği, etkililiği ve farmakokinetiğini oseltamivir ile karşılaştırmak üzere tasarlanmış, randomize, çift kör, çok merkezli, aktif kontrollü bir çalışmadır.

Toplam 173 hasta, vücut ağırlıklarına göre (< 20 kg ağırlığındaki hastalar için 2 mg/kg veya ≥ 20 kg ağırlığındaki hastalar için 40 mg) tek bir oral doz baloksavir marboksil veya 5 gün boyunca oseltamivir (vücut ağırlığına göre doz) almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir. Hastalar gerektiğinde parasetamol alabilmiştir. Komplikasyonların gelişimine yatkınlık oluşturan konak faktörleri olan hastalar (%14 (25/173)) çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmadaki baskın influenza virüsü suşu A/H3 alt tipiydi. Primer amaç, tek doz baloksavir marboksilin güvenliliğini günde iki kez uygulanan 5 günlük oseltamivir ile karşılaştırmaktı. Sekonder amaç, influenza belirti ve semptomlarının hafifletilmesine kadar geçen süre (öksürük ve nazal semptomlar, normal sağlık ve aktiviteye dönüş süresi ve ateşin süresi) dahil olmak üzere etkililik sonlanım noktalarına dayanarak baloksavir marboksil ile oseltamivirin etkililiğini karşılaştırmaktı.

İnfluenza belirti ve semptomlarının hafifletilmesine kadar geçen süre, baloksavir marboksil grubu (medyan 138,1 saat [%95 GA: 116,6; 163,2]) ve oseltamivir grubu (150 saat [%95 GA: 115; 165,7]) arasında benzer olmuştur (bkz. Tablo 7).

Tablo 7 İnfluenza belirti ve semptomlarının hafifletilmesine kadar geçen süre, ITTI popülasyonu

Semptomlarının hafifletilmesine kadar geçen süre (Medyan [saat])	
Baloksavir marboksil (%95 GA) N=80	Oseltamivir (%95 GA) N=43
138,1 (116,6; 163,2)	150 (115; 165,7)

Ateş medyan süresi baloksavir marboksil grubu (41,2 saat [%95 GA: 24,5; 45,7]) ve oseltamivir grubu (46,8 saat [%95 GA: 30 ; 53,5]) arasında benzer olmuştur.

İnfluenza ile ilişkili komplikasyonların (ölüm, hastaneye yatış, pnömoni, bronşit, sinüzit, otitis media, ensefalit/ensefalopati, febril nöbetler, miyozit) genel insidansı, baloksavir marboksil grubunda %7,4 (6/81 hasta) ve oseltamivir grubunda %7 (3/43 hasta) olmuştur. Otitis media insidansı, baloksavir marboksil grubunda %3,7 (3/81 hasta) ve oseltamivir grubunda %4,7 (2/43 hasta) olmuştur. Sinüzit, pnömoni ve bronşit, baloksavir marboksil grubunda birer hastada meydana gelmiş ve febril nöbetler oseltamivir grubunda bir hastada meydana gelmiştir.

Maruziyet sonrası influenza profilaksisi
Çalışma 1719T0834, maruziyet sonrası influenza profilaksisi açısından plaseboya kıyasla tek doz oral tablet veya tek doz granül baloksavir marboksilin etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek için Japonya'da 749 katılımcı ile gerçekleştirilmiş randomize, çift kör ve çok

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW5653k0Q3NRQ3NRQ3NRSHY3S3k0RG83 Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 (%73), indeks hastanın semptom başlangıcından sonraki 24 saat içinde kaydedilmiştir. İndeks hastalarda baskın influenza virüsü suşları, A/H3 alt tipi (%48,6) ve A/H1N1pdm alt tipi (%47,5) ve influenza B (%0,7) 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 istatiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür (bkz. Tablo 8).

Tablo 8. 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)	Ayarlanmış 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
İnfluenza virüsü, ateş ve en az bir solunum semptomu olan 1 ila < 12 yaş hastaların oranı (%)			
N=71 4,2 (0,9; 11,9)	N=71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,9)	0,0339

* mITT: modifiye edilmiş tedavi amacı. mITT popülasyonu, çalışma ilacını alan ve influenza ile enfekte indeks hastalarının hane halkı üyeleri arasında başlangıç sonrası etkililik verileri mevcut olan tüm randomize katılımcıları içermektedir. mITT popülasyonu randomize olarak analiz edilmiştir.

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).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0Q3NRQ3NRQ3NRSHY3S3k0RG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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, esas olarak UGT1A3 tarafından metabolize edilerek glukuronid oluşturur ve CYP3A4'ün de küçük bir katkısıyla sülfoksit oluşur.

İlaç-ilaç etkileşimi çalışmaları:
İn 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.

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

Atılım:
40 mg [^{14}C]-işaretli baloksavir marboksilin tek bir oral uygulamasının ardından, dışkıyla atılan toplam radyoaktivite oranı, uygulanan dozun %80,1'iydi 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 yetişkinlerde 79,1 beyaz ırk adolesanlarda 50,3 ve pediyatrik katılımcılarda 29,4 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:

Yaşlı bireyler:

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0Q3NRQ3NRQ3NRSHY3S3k0RG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Vücut ağırlığı, baloksavir farmakokinetiği için popülasyon farmakokinetik analizine dayalı anlamlı bir eşdeğişkendir. Baloksavir marboksil için doz ayarlamaları hem yetişkin hem pediyatrik hastalar için 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.

Irk:
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:
1ila 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:
1 ila < 12 yaş yarası hastalarda toplanan baloksavir farmakokinetik verileri vücut ağırlığına göre ayarlanmış doz rejimin (20 kg'a kadar 2 mg/kg ve ≥20 kg için 40 mg) pediyatrik popülasyonda vücut ağırlığı kategorileri arasında benzer baloksavir maruziyetinin oluştuğunu göstermektedir. 40 mg dozunda baloksavir marboksil alan yetişkin ve adolesanlarda da maruziyet benzer olmuştur. 1 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda baloksavirin farmakokinetiği belirlenmemiştir.

Geriyatrik 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 gönüllülerle kıyaslandığında hafif veya 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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 4ZW3G5B4QSNRQBNRGNRSHY3S3K0RG83 Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys0-

$_{24sa}$'ya dayanan insan maruziyetine en azından eşit maruziyetlerde sıçanlarda PT ve APTT uzaması gözlenmiştir. Bu etkiler, $EAA_{0\text{-}24sa}$ '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 bulunduklarından genotoksik olmadıkları kabul edilmiştir.

Baloksavir marboksil, erkek ve dişi sıçanlara, $EAA_{0\text{-}24saate}$ göre insan maruziyetinin 5 katına eşdeğer maruziyet sağlayan dozlarda oral yoldan verildiğinde fertilite 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, $EAA_{0\text{-}24saate}$ göre insan maruziyetinin 5 katına eşit maruziyet sağlayan en yüksek test dozuna kadar hiçbir maternal veya fetal toksisite görülmemiştir.

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

Sıçanlarda yapılan doğum öncesi ve sonrası çalışmada, EAA0-24saate 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 (E468)
Povidon (K25) (E1201)
Mikrokristalin selüloz (E460)
Sodyum stearil fumarat

Film kaplama:
Opadry White 03A48081 kullanılmaktadır.
Opadry White içeriği:
Hipromelloz (E464)
Talk (E553b)
Titanyum dioksit (E171)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0Q3NRQ3NRQ3NRSHY3S3k0RG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

6.2 Geçimsizlikler
Uygulanabilir değildir.

6.3 Raf ömrü
60 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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0Q3NRQ3NRQ3NRSHY3S3k0RG83 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys