

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xofluza 20 mg филмирани таблетки
Xofluza 40 mg филмирани таблетки
Xofluza 80 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Xofluza 20 mg

Всяка таблетка съдържа 20 mg балоксавир марбоксил (baloxavir marboxil).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка съдържа 77,9 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

Xofluza 40 mg

Всяка таблетка съдържа 40 mg балоксавир марбоксил (baloxavir marboxil).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка съдържа 155,8 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

Xofluza 80 mg

Всяка таблетка съдържа 80 mg балоксавир марбоксил (baloxavir marboxil).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка съдържа 311,6 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Xofluza 20 mg

Таблетка

Бели до светложълти филмирани таблетки с продълговата форма и приблизителна дължина 8,6 mm, и вдлъбнато релефно обозначение „Ⓔ 772“ от едната страна и „20“ от другата страна.

Xofluza 40 mg

Таблетка

Бели до светложълти филмирани таблетки с продълговата форма и приблизителна дължина 11,1 mm, и вдлъбнато релефно обозначение „VXM40“ от едната страна.

Xofluza 80 mg

Таблетка

Бели до светложълти филмирани таблетки с продълговата форма и приблизителна дължина 16,1 mm, и вдлъбнато релефно обозначение „ВХМ80“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на грип

Xofluza е показан за лечение на неусложнен грип при пациенти на възраст 3 седмици и по-големи.

Профилактика на грип след експозиция

Xofluza е показан за профилактика на грип след експозиция при лица на възраст 3 седмици и по-големи.

Xofluza трябва да се използва в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечение на грип

Трябва да се приеме единична доза балоксавир марбоксил възможно най-скоро в рамките на 48 часа от появата на симптом(ите).

Профилактика на грип след експозиция

Трябва да се приеме единична доза балоксавир марбоксил възможно най-скоро в рамките на 48 часа след близък контакт с човек, при когото се подозира или е установен грип (вж. точка 5.1).

Възрастни, юноши, деца и кърмачета (≥ 3 -седмична възраст)

Препоръчителната единична перорална доза балоксавир марбоксил се определя от телесното тегло (вж. Таблица 1).

Възрастни, юноши и деца, които не могат или се затрудняват да преглътнат таблетките, или такива, които се нуждаят от ентéralно приложение, вместо това може да се лекуват с Xofluza гранули за перорална суспензия. Вижте кратката характеристика на продукта Xofluza гранули за перорална суспензия.

Таблица 1. Дозиране на балоксавир марбоксил според телесното тегло на пациента ($\geq$ 3-седмична възраст)

Телесно тегло на пациента	Препоръчителна перорална доза
< 20 kg	Вижте кратката характеристика на продукта Hofluza гранули за перорална суспензия.
≥ 20 kg до < 80 kg	Приема се единична доза 40 mg като 1 таблетка x 40 mg ИЛИ 2 таблетки x 20 mg
≥ 80 kg	Приема се единична доза 80 mg като 1 таблетка x 80 mg ИЛИ 2 таблетки x 40 mg

Няма клинични данни за употребата на повторна доза балоксавир марбоксил за лечение на неусложнен грип или за профилактика на грип след експозиция в рамките на един грипен сезон.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (клас А или В по Child-Pugh). Безопасността и ефикасността на балоксавир марбоксил не са установени при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на балоксавир марбоксил при недоносени новородени и деца на възраст < 3 седмици не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение. Таблетките трябва да се приемат с вода.

Hofluza може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

Xofluza не трябва да се приема с продукти, съдържащи поливалентни катиони, като лаксативи, антиацитиди или перорални хранителни добавки, съдържащи желязо, цинк, селен, калций или магнезий (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Непоносимост към лактоза

Xofluza съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Това лекарство съдържа по малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху балоксавир марбоксил или неговия активен метаболит балоксавир

Продуктите, съдържащи поливалентни катиони, може да намалят плазмените концентрации на балоксавир. Xofluza не трябва да се приема с продукти, съдържащи поливалентни катиони, като лаксативи, антиацитиди, или перорални хранителни добавки, съдържащи желязо, цинк, селен, калций или магнезий.

Имунен отговор към грипния вирус

Проучвания за взаимодействията с противогрипни ваксини и балоксавир марбоксил не са провеждани. При проучванията на естествено придобит грип лечението с Xofluza не уврежда нормалния хуморален антитялов отговор към инфекцията с грип.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на балоксавир марбоксил при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Xofluza по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали балокавир марбоксил или балокавир се екскретират в кърмата. Балокавир марбоксил и неговите метаболити се секретират в млякото на плъхове с лактация.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да не се приложи терапията с Хофлуза, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Не са наблюдавани ефекти върху мъжкия или женския фертилитет в проучвания при животни, провеждани с балокавир марбоксил (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Хофлуза не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В постмаркетингови условия са наблюдавани реакции на свръхчувствителност, които включват съобщения за анафилаксия/анафилактични реакции и по-малко тежки форми на реакции на свръхчувствителност, включително уртикария и ангиоедем. От тези нежелани реакции само уртикария е наблюдавана в клиничните проучвания с изчислена категория за честота „нечести“.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Следните нежелани лекарствени реакции са установени при постмаркетинговия опит с балокавир марбоксил (Таблица 2) въз основа на спонтанни съобщения и случаи от програми с неинтервенционални проучвания. Нежеланите лекарствени реакции са изброени според системно-органните класове в MedDRA, а съответното изчисление на категорията за честота за всяка нежелана лекарствена реакция се основава на следната условност: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции от постмаркетинговия опит при възрастни, юноши и педиатрични пациенти

Системо-органен клас (СОК)	Нежелана реакция (предпочитан термин (ПТ), MedDRA)	Честота
Нарушения на имунната система	Анафилаксия ^a	С неизвестна честота
	Анафилактични реакции ^a	С неизвестна честота
	Свръхчувствителност ^a	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Диария ^b	Чести
	Повръщане ^b	Чести
	Исхемичен колит ^a	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Уртикария ^b	Нечести
	Ангиоедем ^a	С неизвестна честота

^a Не са съобщавани в клинични проучвания.

^бИзчисляването на честотата се основава на приключили клинични проучвания.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на балоксавир марбоксил при педиатрични пациенти (3 седмици до < 12 години) се определя от данните, събрани при лечение и от проучванията при профилактика след експозиция, а при пациентите на и над 5 години от проучването за предаване на грип в рамките на домакинството. В Таблица 3 са представени нежелани лекарствени реакции, установени от опита при клиничните изпитвания.

Съобщава се за анафилактична реакция, анафилаксия, уртикария и ангиоедем (подуване на лицето, клепачите и устните) в постмаркетинговия опит при педиатричната популация (вж. Таблица 2).

Таблица 3. Нежелани лекарствени реакции при деца от опита от клинични изпитвания

Системо-органен клас (СОК)	Нежелана реакция (предпочитан термин (ПТ), MedDRA)	Честота
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Чести
	Повръщане	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Чести

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Съобщения за предозиране с балоксавир марбоксил са получени от клиничните изпитвания и по време на постмаркетинговия опит. В повечето от случаите, които съобщават за предозиране, не се съобщава за нежелани реакции. Данните са недостатъчни, за да се определи какви симптоми може да се очакват в резултат на предозиране.

Лечение

Не съществува известен специфичен антидот на Xofluza. В случай на предозиране трябва да се започнат стандартни поддържащи медицински грижи въз основа на признаците и симптомите на пациента.

Няма вероятност балоксавир да се отстрани в значителна степен чрез диализа поради високата степен на свързване със серумните протеини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, Други антивирусни средства. АТС код: J05AX25.

Механизъм на действие

Балоксавир марбоксил е предлекарство, което чрез хидролиза се превръща в балоксавир, активната форма, която притежава противогрипно действие. Балоксавир действа върху *cap*-зависимата ендонуклеаза (*cap*-dependent endonuclease, CEN), специфичен ензим на грипния вирус в подединицата на киселата полимераза (PA) в комплекса на вирусната РНК полимераза, като така инхибира транскрипцията на генома на грипния вирус, което води до инхибиране на репликацията на грипния вирус.

Активност in vitro

При изследване за ензимно инхибиране 50 %-та инхибиторна концентрация (IC₅₀) на балоксавир е 1,4 до 3,1 nmol/l за грипните вируси от група А и 4,5 до 8,9 nmol/l за грипните вируси от група В.

При изследване в MDCK-клетъчна култура, медианата на 50 %-та ефективна концентрация (EC₅₀) на балоксавир е 0,73 nmol/l (n = 31; граници: 0,20 – 1,85 nmol/l) за щамове подтип А/Н1N1, 0,83 nmol/l (n = 33; граници: 0,35 – 2,63 nmol/l) за щамове подтип А/Н3N2 и 5,97 nmol/l (n = 30; граници: 2,67 – 14,23 nmol/l) за щамове тип В.

В едно изследване за намаление на титрите на вируса на базата на MDCK-клетъчна култура стойностите на 90 %-та ефективна концентрация (EC₉₀) на балоксавир са в граници от 0,46 до 0,98 nmol/l за вируси подтип А/Н1N1 и А/Н3N2, 0,80 до 3,16 nmol/l за вируси от птичия подтип А/Н5N1 и А/Н7N9 и 2,21 до 6,48 nmol/l за вируси тип В.

Резистентност

Вирусите, носещи мутации PA/I38T/F/M/N/S или мутация PA/T20K, селектирани *in vitro* или в клиничните проучвания, показват намалена чувствителност към балоксавир. Мутациите PA/I38T/F/M/N/S водят до повишаване на EC₅₀, като стойностите се променят от 11 до 57 пъти за вирусите на грип А и от 2 до 8 пъти за вирусите на грип В. Мутацията PA/T20K води до 7-кратно повишение на стойността на EC₅₀ при вирусите на грип В.

В четирите проучвания фаза 3 за лечение на неусложнен грип и в проучване фаза 3b за предаване на грип в рамките на домакинството не се открива резистентност към балоксавир при изолати на изходно ниво. В двете проучвания при възрастни и юноши на лечение с балоксавир марбоксил мутации PA/I38T/M/N, възникващи в хода на лечението, се откриват при 36/370 (9,7 %) и при 15/290 (5,2 %) пациенти, лекувани с балоксавир марбоксил, но не се откриват при пациенти, лекувани с плацебо.

В проучването фаза 3 при педиатрични пациенти на възраст от 1 до < 12 години (Ministone-2 (CP40563)), мутации PA/I38T/M/S, възникващи в хода на лечението, се установяват при 11 от 57 (19,3 %) участници, инфектирани с грип, в групата на лечение с балоксавир марбоксил.

В проучването фаза 3 при педиатрични пациенти на възраст < 1 година (Ministone-1 (CP40559)) PA/I38T и PA/T20K се откриват при 2 от 13 (15,4 %) участници, инфектирани с грип, лекувани с балоксавир марбоксил.

В проучването фаза 3 за профилактика след експозиция (Blockstone (1719T0834)) PA/I38T/M се откриват при 10 от 374 (2,7 %) души, лекувани с балоксавир марбоксил. Субституции PA/I38 не се откриват при хората, лекувани с плацебо, с изключение на 2-ма души, получавали балоксавир марбоксил като спасително лекарство.

В проучването фаза 3b за предаване на грип в рамките на домакинството, мутации PA/I38M/N/T, възникващи в хода на лечението, се установяват при 15 от 208 индексни пациенти (index patients, IP), заразени с грип (7,2 %), в групата с балоксавир марбоксил.

Балоксавир е активен *in vitro* срещу вируси на грипа, които се считат резистентни на инхибиторите на невраминидаза, включително щамове със следните мутации: H274Y в

A/H1N1, E119V и R292K в A/H3N2, R152K и D198E при вируси тип В, H274Y в A/H5N1, R292K в A/H7N9.

Клинични изпитвания

Лечение на неусложнен грип

Възрастни и пациенти в юношеска възраст

Capstone 1 (1601T0831) е рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово проучване фаза 3, проведено в Япония и САЩ, за оценка на ефикасността и безопасността на единична перорална доза балоксавир марбоксил таблетка в сравнение с плацебо и с озелтамивир при иначе здрави възрастни и пациенти в юношеска възраст (на възраст ≥ 12 години до ≤ 64 години) с неусложнен грип. Пациентите са рандомизирани да получават балоксавир марбоксил (пациенти с тегло 40 kg до < 80 kg получават 40 mg, а пациенти с тегло ≥ 80 kg получават 80 mg), озелтамивир 75 mg два пъти дневно за 5 дни (само ако са на възраст ≥ 20 години) или плацебо. Прилагането на дозите е извършено в рамките на 48 часа от появата на симптомите.

Общо 1 436 пациенти (от които 118 на възраст ≥ 12 години до ≤ 17 години) са включени по време на грипния сезон в северното полукукло през 2016-2017 г. Преобладаващият щам на грипния вирус в това проучване е A/H3 подтип (84,8 % до 88,1 %), последван от В тип (8,3 % до 9,0 %) и A/H1N1pdm подтип (0,5 % до 3,0 %). Първичната крайна точка за ефикасност е времето до облекчаване на симптомите (кашлица, болки в гърлото, главоболие, назална конгестия, повишена температура или студени тръпки, мускулна или ставна болка и умора) (time to alleviation of symptoms, TTAS). Балоксавир марбоксил предизвиква статистически значимо намаление на TTAS в сравнение с плацебо (Таблица 4).

Таблица 4. Capstone 1: Време до облекчаване на симптомите (балоксавир марбоксил спрямо плацебо), ITTI популация*

Време до облекчаване на симптомите (медиана [часове])			
Балоксавир марбоксил 40/80 mg (95 % CI) N = 455	Плацебо (95 % CI) N = 230	Разлика между балоксавир марбоксил и плацебо (95 % CI за разликата)	P-стойност
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

CI: доверителен интервал

*ITTI: ITT популация с инфекция се състои от пациенти, които са получили изпитваното лекарство и са с потвърдена диагноза грип. Потвърденият грип е на база на резултатите от RT-PCR на Ден 1.

При сравнение на групата с балоксавир марбоксил с групата с озелтамивир не се установява статистически значима разлика в TTAS (съответно, 53,5 ч спрямо 53,8 ч).

Медианата (95 % CI) на TTAS съответно за балоксавир марбоксил и плацебо е 49,3 (44,0; 53,1) и 82,1 (69,5; 92,9) часа за пациенти, симптомни за > 0 до ≤ 24 часа, и 66,2 (54,4; 74,7) и 79,4 (69,0; 91,1) часа за пациенти, симптомни за > 24 часа до ≤ 48 часа.

Медианата на времето до отзвучаване на повишената температура при пациентите, лекувани с балоксавир марбоксил, е 24,5 часа (95 % CI: 22,6; 26,6) в сравнение с 42,0 часа (95 % CI: 37,4; 44,6) при пациентите, получаващи плацебо. Не се отбелязва разлика в продължителността на повишената температура в групата с балоксавир марбоксил в сравнение с групата с озелтамивир.

Capstone 2 (1602T0832) е рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово проучване фаза 3 за оценка на ефикасността и безопасността на единична перорална доза балоксавир марбоксил таблетка в сравнение с плацебо и с озелтамивир при възрастни и пациенти в юношеска възраст

(на възраст ≥ 12 години) с неусложнен грип, които имат поне един подлежащ фактор, предразполагащ към развитие на усложнения. Пациентите са рандомизирани да получат единична перорална доза балоксавир марбоксил (според теглото, както в Capstone 1), озелтамивир 75 mg два пъти дневно за 5 дни или плацебо. Прилагането на дозите е извършено в рамките на 48 часа от появата на симптомите.

От общо 2 184 пациенти, 59 са на възраст ≥ 12 до ≤ 17 години, 446 са на възраст ≥ 65 до ≤ 74 години, 142 са на възраст ≥ 75 до ≤ 84 години и 14 са на възраст ≥ 85 години. Преобладаващите грипни вируси в това проучване са А/Н3 подтип (46,9 % до 48,8 %) и грип В (38,3 % до 43,5 %). Първичната крайна точка за ефикасност е времето до подобряване на грипните симптоми (кашлица, болки в гърлото, главоболие, назална конгестия, повишена температура или студени тръпки, мускулна или ставна болка и умора) (TTIS). Балоксавир марбоксил предизвиква статистически значимо намаление на TTIS в сравнение с плацебо (Таблица 5).

Таблица 5. Capstone 2: Време до подобрене на симптомите на грипа (балоксавир марбоксил спрямо плацебо), ITTI популация

Време до подобрене на симптомите на грипа (медиана [часове])			
Балоксавир марбоксил 40/80 mg (95 % CI) N = 385	Плацебо (95 % CI) N = 385	Разлика между балоксавир марбоксил и плацебо (95 % CI за разликата)	P-стойност
73,2 (67,2; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

При сравнение на групата на балоксавир марбоксил с групата на озелтамивир не се установява статистически значима разлика в TTIS (съответно 73,2 ч спрямо 81,0 ч).

Медианата (95 % CI) на TTIS съответно за балоксавир марбоксил и плацебо е 68,6 (62,4; 78,8) и 99,1 (79,1; 112,6) часа за пациенти, които са симптомни за > 0 до ≤ 24 часа и 79,4 (67,9; 96,3) и 106,7 (92,7; 125,4) часа за пациенти, които са симптомни за > 24 до ≤ 48 часа.

При пациенти, инфектирани с вирус тип А/Н3, медианата на TTIS е по-кратка в групата с балоксавир марбоксил в сравнение с групата с плацебо, но не и в сравнение с групата с озелтамивир (вж. Таблица 6). В подгрупата пациенти, инфектирани с вирус тип В, медианата TTIS е по-малка в групата с балоксавир марбоксил в сравнение с групата и с плацебо, и с озелтамивир (вж. Таблица 6).

Таблица 6. Време до подобрене на симптомите според подтипа на грипния вирус, ITTI популация

Време до подобрене на симптомите (часове) Медиана [95 % CI]			
Вирус	Балоксавир марбоксил	Плацебо	Озелтамивир
А/Н3	75,4 [62,4; 91,6] N = 180	100,4 [88,4; 113,4] N = 185	68,2 [53,9; 81,0] N = 190
В	74,6 [67,4; 90,2] N = 166	100,6 [82,8; 115,8] N = 167	101,6 [90,5; 114,9] N = 148

Медианата на времето до отзвучаване на повишената температура е 30,8 часа (95 % CI: 28,2; 35,4) в групата с балоксавир марбоксил в сравнение с 50,7 часа (95 % CI: 44,6; 58,8) в групата с плацебо. Не са наблюдавани категорични разлики между групата с балоксавир марбоксил и групата с озелтамивир.

Общата честота на усложненията, свързани с грипа (смърт, хоспитализация, синусит, отит на средното ухо, бронхит и/или пневмония), е 2,8 % (11/388 пациенти) в групата с балоксавир марбоксил в сравнение с 10,4 % (40/386 пациенти) в групата с плацебо. По-ниската обща честота на усложненията, свързани с грипа, в групата с балоксавир марбоксил в сравнение с групата с плацебо, се дължи главно на по-ниската честота на бронхит (съответно 1,8 % спрямо 6,0 %) и синусит (съответно 0,3 % спрямо 2.1 %).

Педиатрични пациенти (на възраст 1 - < 12 години)

Ministone-2 (CP40563) е рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, активно-контролирано проучване за оценка на безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на единична перорална доза гранули за перорална суспензия балоксавир марбоксил в сравнение с озелтамивир при иначе здрави педиатрични пациенти (на възраст от 1 до < 12 години) с грипоподобни симптоми.

Общо 173 пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 да получат единична перорална доза балоксавир марбоксил въз основа на телесното тегло (2 mg/kg при пациенти с тегло < 20 kg или 40 mg при пациенти с тегло $\geq$ 20 kg) или озелтамивир (доза въз основа на телесното тегло) в продължение на 5 дни. Пациентите са могли да получат парацетамол при необходимост. В проучването са включени пациенти с подлежащи фактори, предразполагащи към развитие на усложнения (14 % (25/173)). Преобладаващият щам грипен вирус в това проучване е подтип А/Н3. Основната цел е да се сравни безопасността на единична доза балоксавир марбоксил с озелтамивир, прилаган два пъти дневно за 5 дни. Вторичната цел е да се сравни ефикасността на балоксавир марбоксил с озелтамивир въз основа на крайните точки за ефикасност, включващи време до облекчаване на признаците и симптомите на грипа (кашлица и назални симптоми, време до връщане към нормално здравословно състояние и активност, и продължителност на повишената температура).

Времето до облекчаване на признаците и симптомите на грипа е сравнимо между групата с балоксавир марбоксил (медиана 138,1 часа [95 % CI: 116,6, 163,2]) и групата с озелтамивир (медиана 150 часа [95 % CI: 115,0, 165,7]) (вж. Таблица 7).

Таблица 7. Време до облекчаване на признаците и симптомите на грипа, ITTI популация

Време до облекчаване на симптомите (медиана [часове])	
Балоксавир марбоксил (95 % CI) N=80	Озелтамивир (95 % CI) N=43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Медианата на продължителността на повишената температура е сравнима между групата с балоксавир марбоксил (41,2 часа [95 % CI: 24,5; 45,7]) и групата с озелтамивир (46,8 часа [95 % CI: 30,0; 53,5]).

Общата честота на усложненията, свързани с грипа (смърт, хоспитализация, пневмония, бронхит, синусит, отит на средното ухо, енцефалит/енцефалопатия, фебрилни гърчове, миоцит), е 7,4 % (6/81 пациенти) в групата с балоксавир марбоксил и 7 % (3/43 пациенти) в групата с озелтамивир. Честотата на отит на средното ухо е 3,7 % (3/81 пациенти) в групата с балоксавир марбоксил и 4,7 % (2/43 пациенти) в групата с озелтамивир. Синусит, пневмония и бронхит са

възникнали при по един пациент в групата с балоксавир марбоксил, а фебрилен гърч е възникнал при един пациент в групата с озелтамивир.

Педиатрични пациенти (на възраст < 1 година)

Ministone-1 (CP40559) е многоцентрово, открито проучване с едно рамо за оценка на безопасността, фармакокинетиката и ефикасността на единична перорална доза балоксавир марбоксил при педиатрични пациенти (на възраст < 1 година) с грипоподобни симптоми. Най-малкият включен пациент е на възраст 3 седмици. Екстраполацията за ефикасност на възраст до < 1 година се основава на съпоставяне с експозициите при възрастни и по-големи деца.

Общо 48 пациенти получават единична перорална доза балоксавир марбоксил в зависимост от телесното тегло и възрастта (2 mg/kg при пациенти ≥ 3 месеца (N=39), 1 mg/kg при пациенти ≥ 4 седмици до < 3 месеца (N=8) и 1 mg/kg при пациенти < 4 седмици (N=1)). Преобладаващият щам на грипния вирус в това проучване е подтип А/НЗ. Основната цел е да се оцени безопасността и ФК на единична перорална доза балоксавир марбоксил. Вторичната цел е да се оцени ефикасността на балоксавир марбоксил въз основа на крайните точки за ефикасност, включващи време за облекчаване на признаците и симптомите на грип (кашлица и назални симптоми, време до връщане към нормално здравословно състояние и активност, и продължителност на повишената температура). Не са установени нови проблеми, свързани с безопасността.

Профилактика на грип след експозиция

Blockstone (1719T0834) е рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово проучване фаза 3, проведено при 749 пациенти в Япония за оценка на ефикасността и безопасността на единична перорална доза под формата на таблетка или единична доза под формата на гранули балоксавир марбоксил в сравнение с плацебо за профилактика на грип след експозиция. Участниците са членове на домакинството на индексни пациенти, инфектирани с грип.

Има 607 участници на възраст ≥ 12 години и 142 участници на 1 до < 12 години, които получават или балоксавир марбоксил, дозиран според теглото както в проучванията за лечение, или плацебо. По-голямата част от участниците (73,0 %) са включени в рамките на 24 часа от началото на симптомите при индексната група пациенти. Преобладаващите щамове на грипния вирус при индексните пациенти са А/НЗ подтип (48,6 %) и А/Н1Н1pdm подтип (47,5 %), последвани от грип В (0,7 %).

Първичната крайна точка за ефикасност е процентът на лицата в домакинството, които са инфектирани с грипния вирус и имат повишена температура и най-малко един респираторен симптом в периода от Ден 1 до Ден 10.

Има статистически значимо намаление на процента на участниците с лабораторно потвърден клиничен грип от 13,6 % в групата с плацебо до 1,9 % в групата с балоксавир марбоксил (вж. Таблица 8).

Таблица 8. Процент участници с грипен вирус, повишена температура и най-малко един респираторен симптом (балоксавир спрямо плацебо)

Процент участници с грипен вирус, повишена температура и най-малко един респираторен симптом (%) mITT* популация			
Балоксавир марбоксил (95 % CI)	Плацебо (95 % CI)	Коригиран коэффициент на риска (95 % CI)	P-стойност
N = 374 1,9 (0,8; 3,8)	N = 375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Процент лица ≥ 12 години с грипен вирус, повишена температура и най-малко един респираторен симптом (%)			
N = 303 1,3 (0,4; 3,3)	N = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Процент участници на 1 до < 12 години с грипен вирус, повишена температура и най-малко един респираторен симптом (%)			
N = 71 4,2 (0,9; 11,9)	N = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

* mITT: модифицирана ITT популация (modified intention-to-treat). mITT популацията включва всички рандомизирани участници, които са получили изпитваното лекарство и за които има налични данни за ефикасност след изходно ниво при членовете на домакинството на инфектирани с грип индексни пациенти. mITT популацията е анализирана като рандомизирани.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение балоксавир марбоксил се превръща в голяма степен в активния си метаболит балоксавир. Плазмената концентрация на балоксавир марбоксил е много ниска или под границата на количествено определение (< 0,100 ng/ml).

Фармакокинетичните (ФК) параметри на балоксавир са охарактеризирани при здрави възрастни участници и при пациенти с грипоподобни симптоми. ФК на балоксавир е най-добре описана чрез популационен ФК модел с двукомпартиментен модел на разпределение с процеси на абсорбция и елиминиране от първи порядък, включително модел на сигмоид- $E_{\max}$ за количествено определяне на клирънса във връзка със съзряването с възрастта при кърмачета. Установено е, че телесното тегло и расата оказват значителни ефекти върху ФК.

При възрастни, след еднократно прилагане на балоксавир марбоксил при терапевтичните дози, изчислената средна стойност на $AUC_{0-\infty}$ на балоксавир е съответно 9 580 и 4 750 ng.hr/ml, а изчислената средна $C_{\max}$ е 95,2 и 62,4 ng/ml при популацията от азиатски и различен от азиатски произход.

След еднократно перорално приложение на 80 mg балоксавир марбоксил времето до достигане на максимална плазмена концентрация ($T_{\max}$) е приблизително 4 часа на гладно. Абсолютната бионаличност на балоксавир след перорално прилагане на доза балоксавир марбоксил не е установена.

Ефект на храната

При проучване на ефектите на храната след приложение на балоксавир марбоксил при доза 40 mg при здрави доброволци максималната плазмена концентрация (C_{max}) и площта под кривата концентрация-време (AUC_{0-inf}) на балоксавир намаляват със съответно 48 % (геометрична средна стойност (CV %) 67,6 (40,0) спрямо 130 (24,1) ng/ml) и 36 % (геометрична средна стойност (SD) 4 540 (38,8) спрямо 7 090 (19,6) ng.hr/ml) след хранене (с храна с приблизително 400 до 500 kcal, включително 150 kcal от мазнини), в сравнение с приема на гладно. T_{max} не се променя при наличие на храна. В клиничните проучвания не са наблюдавани клинично значими разлики в ефикасността, когато балоксавир е прилаган със или без храна.

Разпределение

В проучване *in vitro* свързването на балоксавир със серумните протеини при хора, предимно с албумин, е 92,9 % до 93,9 %. Привидният обем на разпределение на балоксавир по време на терминалната фаза на елиминиране (V_z/F) след еднократно перорално прилагане на доза балоксавир марбоксил е приблизително 1 180 l при лица от бялата раса и 647 l при участници от японски произход. Изчислените стойности на популационния ФК параметър са съответно 260 l за привидния периферен обем на разпределение (V_p/F) и 489 l и 735 l за привидния централен обем (V_c/F) на разпределение при популацията от азиатски и различен от азиатски произход.

Биотрансформация

Балоксавир се метаболизира предимно от UGT1A3 до образуване на глюкуронид, с незначително участие на CYP3A4 до образуване на сулфоксид.

Проучвания на взаимодействията от типа „лекарство-лекарство“

Въз основа на проучвания *in vitro* и *in vivo* на взаимодействията от типа „лекарство-лекарство“ (drug-drug interaction, DDI), не се очаква балоксавир марбоксил и балоксавир да инхибират ензимите от семействата CYP или UGT, или да предизвикат значима индукция на CYP ензимите.

Въз основа на *in vitro* проучвания за транспортери и *in vivo* проучвания на DDI, не се очаква значимо фармакокинетично взаимодействие между балоксавир марбоксил или балоксавир и лекарства, които са субстрати на следните транспортери: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 или MATE2K.

Екскреция

След еднократно перорално приложение на 40 mg [^{14}C]-белязан балоксавир марбоксил процентът от общата радиоактивност, екскретирана във фекалиите, е 80,1 % от приложената доза, като в урината се откриват 14,7 % (3,3 % и 48,7 % от приложената доза се екскретира като балоксавир съответно в урината и фекалиите).

Елиминиране

При популационните ФК анализи изчисленият привиден плазмен клирънс (CL/F) е съответно 5,47 l/h и 11,02 l/h за балоксавир при популацията от азиатски и различен от азиатски произход.

Привидният терминален полуживот на елиминиране ($t_{1/2,z}$) на балоксавир след еднократно перорално прилагане на доза балоксавир марбоксил е 79,1; 50,3 и 29,4 часа съответно при възрастни, юноши и при педиатрични участници от бялата раса. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ привидният перорален клирънс (CL/F) на балоксавир и привидният обем на разпределение за централния компартимент (V_c/F) се повишават с телесното тегло с различни експоненти, следователно полуживотът е по-кратък при пациенти с по-ниско телесно

тегло (т.е. по-кратък $t_{1/2}$ при педиатрични пациенти в сравнение с възрастни (вж. Таблица 9 и подточка „*Raca*“ по-долу).

Таблица 9. Полуживот на балоксавир по възраст и раса

	< 12 години		≥ 12 години	
	Различни от азиатци	Азиатци	Различни от азиатци	Азиатци
$t_{1/2}$ (h) средно (SD)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

Линейност/нелинейност

След еднократно перорално приложение на балоксавир марбоксил балоксавир показва линейна фармакокинетика в рамките на дозовия диапазон от 6 mg до 80 mg.

Специални популации

Телесно тегло

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ е установено, че телесното тегло представлява значима ковариата за фармакокинетиката на балоксавир, независимо от възрастта. Препоръките за дозиране на балоксавир марбоксил се основават на телесното тегло както при възрастни, така и при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Пол

В един популационен фармакокинетичен анализ не се установява клинично значим ефект на пола върху фармакокинетиката на балоксавир. Не е необходима корекция на дозата въз основа на пола.

Raca

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ освен телесното тегло расата е независима от възрастта ковариата на CL/F и Vc/F на балоксавир. Не е необходима, обаче, корекция на дозата на балоксавир марбоксил въз основа на расата.

Възраст

В един популационен фармакокинетичен анализ, при който са използвани плазмени концентрации на балоксавир от клиничните проучвания при участници на възраст от 1 до 85 години, възрастта не се установява като значима ковариата за фармакокинетиката на балоксавир. В популационен ФК анализ, включващ 57 педиатрични пациенти на възраст под 1 година, възрастта оказва значително влияние върху CL/F на балоксавир. Изчислен е полуживот във връзка със съзряването 38,3 седмици. Не се налага обаче коригиране на дозата на балоксавир марбоксил в зависимост от възрастта.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните данни за балоксавир са събрани при пациенти на възраст от 3 седмици до < 12 години. Схемата на прилагане, коригирана според телесното тегло (2 mg/kg за до 20 kg и 40 mg при ≥ 20 kg), води до експозиции на балоксавир, подобни на тези при терапевтичните дози на балоксавир марбоксил, коригирани според телесното тегло, при възрастни (40 mg за възрастни пациенти < 80 kg и 80 mg за възрастни пациенти ≥ 80 kg), както при популацията от азиатски произход, така и при различен от азиатски произход (вж. Таблица 10).

Таблица 10. Средни (5^{ти} – 95^{ти} персентил) фармакокинетични параметри на балоксавир при пациенти, които не са от азиатски произход, на възраст на и над 3 седмици, получаващи единична перорална доза балоксавир марбоксил

Възрастова група	Група според дозата*	N	AUC _{0-inf} (ng.hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
22 - < 28 дни	1 mg/kg**	1	2640 [NA,NA]***	66,9 [NA,NA]	8,71 [NA,NA]	5 [NA,NA]	23,4 [NA,NA]
28 дни - < 3 месеца	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 месеца - < 1 година	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 години	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 години	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 години	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 години и по-големи	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]

* Групите според дозите се основават на телесното тегло: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg - < 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

** За възрастовите категории, за които няма ФК наблюдения при препоръчителната доза балоксавир марбоксил, на база на популационното ФК- моделиране се прогнозира, че доза от 2 mg/kg при деца на възраст 22 дни до 3 месеца води до подобна експозиция като при възрастните и по-големите деца.

***NA: Неприложимо

Фармакокинетиката на балоксавир при педиатрични пациенти на възраст < 3 седмици не е установена.

Старческа възраст

Фармакокинетичните данни, събрани при 181 пациенти на възраст ≥ 65 години, показват, че експозицията на балоксавир в плазмата е подобна при пациенти на възраст ≥ 12 до 64 години.

Чернодробно увреждане

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на балоксавир при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (клас А или В по Child-Pugh) в сравнение със здрави контроли с нормална чернодробна функция.

Фармакокинетиката при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане не е оценявана (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Ефектите на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на балоксавир марбоксил или на балоксавир не са оценявани. Не се очаква бъбречното увреждане да промени елиминирането на балоксавир марбоксил или балоксавир.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучванията за остра токсичност и токсичност при многократно прилагане.

Удължаване на протромбиновото време (РТ) и на активираното парциално тромбoplastиново време (АРТТ) е наблюдавано при плъхове при експозиции, най-малко еквивалентни на експозицията при хора, въз основа на AUC_{0-24hr} при определени експериментални условия, напр. на гладно или в случай, когато храната е автоклавирана или подложена на радиационно лъчение, което води до условия на намаление или дефицит на витамин К. Тези ефекти не се наблюдават в проучвания при маймуни с продължителност до 4 седмици при най-високите проучвани дози, еквивалентни на 8-кратна експозиция при хора, въз основа на AUC_{0-24hr} . Те имат ограничена клинична значимост.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с балоксавир марбоксил.

Предлекарството балоксавир марбоксил и неговата активна форма балоксавир не се смятат за генотоксични, тъй като резултатите от бактериален тест за обратни мутации и микронуклеарен тест в култивирани клетки от бозайници са отрицателни, както е отрицателен и резултатът при микронуклеарния тест при гризачи *in vivo* с балоксавир марбоксил.

Балоксавир марбоксил не оказва ефекти върху фертилитета, когато се прилага перорално на мъжки и женски плъхове в дози, осигуряващи експозиция, еквивалентна на 5 пъти експозицията при хора въз основа на AUC_{0-24hr} .

Балоксавир марбоксил не предизвиква малформации при плъхове или зайци.

Проучването за ембриофеталното развитие при плъхове при перорално приложение на балоксавир марбоксил ежедневно от ден 6 до 17 на гестацията не показва признаци на майчина или фетална токсичност до най-високата тествана доза, осигуряваща експозиция, еквивалентна на 5 пъти експозицията при хора въз основа на AUC_{0-24hr} .

При зайци доза, осигуряваща експозиция, еквивалентна на 14 пъти експозицията при хора въз основа на AUC_{0-24hr} след MHRD, предизвиква майчина токсичност, довела до аборти и значително повишена честота на фетуси със скелетни вариации (цервикално ребро). Скелетните вариации са резорбирани по време на процеса на растеж на съседен цервикален прешлен. Доза, осигуряваща експозиция, еквивалентна на 6 пъти експозицията при хора въз основа на AUC_{0-24hr} при зайци, е без нежелани ефекти.

Пре- и постнатално проучване при плъхове не показва свързани с балоксавир марбоксил неблагоприятни находки при майките и малките до най-високата изследвана доза, осигуряваща експозиция, еквивалентна на 5 пъти експозицията при хора въз основа на AUC_{0-24hr} .

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий (E468)
Повидон (K25) (E1201)
Микрокристална целулоза (E460)
Натриев стеарил фумарат

Филмово покритие

Хипромелоза (E464)
Талк (E553b)
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Xofluza 20 mg и 40 mg филмирани таблетки

7 години

Xofluza 80 mg филмирани таблетки

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер (ОРА/алуминиево фолио/PVC, запечатан с алуминиево фолио).

Видове опаковки

Xofluza 20 mg филмирани таблетки

1 блистер, съдържащ 2 филмирани таблетки

Xofluza 40 mg филмирани таблетки

1 блистер, съдържащ 1 филмирана таблетка
1 блистер, съдържащ 2 филмирани таблетки

Xofluza 80 mg филмирани таблетки

1 блистер, съдържащ 1 филмирана таблетка

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 7 януари 2021 г.
Дата на последно подновяване: 17 ноември 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xofluza 2 mg/ml гранули за перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml перорална суспензия съдържа 2 mg балоксавир марбоксил (baloxavir marboxil).

Една бутилка съдържа 40 mg балоксавир марбоксил.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всеки 20 ml перорална суспензия съдържа 1,03 mmol (или 23,6 mg) натрий и 700 mg малтитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули за перорална суспензия.

Бели до светложълти гранули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на грип

Xofluza е показан за лечение на неусложнен грип при пациенти на възраст 3 седмици и по-големи.

Профилактика на грип след експозиция

Xofluza е показан за профилактика на грип след експозиция при лица на възраст 3 седмици и по-големи.

Xofluza трябва да се използва в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечение на грип

Трябва да се приеме единична доза балоксавир марбоксил възможно най-скоро в рамките на 48 часа от появата на симптом(ите).

Профилактика на грип след експозиция

Трябва да се приеме единична доза балоксавир марбоксил възможно най-скоро в рамките на 48 часа след близък контакт с човек, при когото се подозира или е установен грип (вж. точка 5.1).

Възрастни, юноши, деца и кърмачета ($\geq$ 3-седмична възраст)

Препоръчителната единична перорална доза на балоксавир марбоксил се определя от телесното тегло (вж. Таблица 1).

Възрастни, юноши и деца с тегло ≥ 20 kg, които са в състояние да преглъщат таблетки, вместо това може да се лекуват с Xofluza таблетки 40 mg или 80 mg в зависимост от телесното тегло на пациента. За информация относно дозирането вижте кратката характеристика на продукта на Xofluza таблетки.

Таблица 1. Дозиране на балоксавир марбоксил според телесното тегло на пациента (≥ 3 -седмична възраст)

Телесно тегло на пациента (kg)	Препоръчителна единична доза перорална суспензия	Обем перорална суспензия*
< 20 kg	2 mg на kg телесно тегло	1 ml на kg телесно тегло
≥ 20 kg до < 80 kg	40 mg	20 ml
≥ 80 kg	80 mg	40 ml**

* Обемът суспензия в бутилката след реконституиране е 22 ml. Точният обем за прилагане трябва да се измери с помощта на пероралния(те) дозатор(и), приложен(и) в картонената кутия, напр. 20 ml суспензия осигуряват препоръчителната единична доза 40 mg.

** Дозата изисква 2 бутилки Xofluza гранули за перорална суспензия.

Няма клинични данни за употребата на повторна доза балоксавир марбоксил за лечение на неусложнен грип или за профилактика на грип след експозиция в рамките на един грипен сезон.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (клас А или В по Child-Pugh). Безопасността и ефикасността на балоксавир марбоксил не са установени при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на балоксавир марбоксил при недоносени новородени и деца на възраст < 3 седмици не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално или ентерално приложение.

Xofluza може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2). Гранулите за перорална суспензия и готовата перорална суспензия не трябва да се смесват с храна. Всяко смесване, което не е в съответствие с препоръките, е отговорност на медицинския специалист или на потребителя.

Xofluza не трябва да се приема с продукти, съдържащи поливалентни катиони, като лаксативи, антиациди или перорални хранителни добавки, съдържащи желязо, цинк, селен, калций или магнезий (вж. точка 4.5).

Препоръчва се Hofluza гранули за перорална суспензия да се реконституира от медицински специалист преди отпускане. Ако пациентът или лицето, което се грижи за него, реконституират пероралната суспензия, те трябва да бъдат посъветвани да прочетат указанията за употреба преди приготвянето и прилагането му.

За указания относно реконституирането на Hofluza гранули преди приложение, вижте точка 6.6.

Препоръчителната доза може да се приложи чрез сонда за ентéralно хранене. Сондата трябва да се промие с вода преди и след прилагане на Hofluza. Спазвайте указанията на производителя на сондата за хранене, с която се прилага лекарството, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 23,6 mg натрий на 20 ml перорална суспензия, които са еквивалентни на 1,2 % от препоръчителния максимален дневен прием 2 g натрий на СЗО за възрастен.

Малтитол

Този лекарствен продукт съдържа 700 mg малтитол на 20 ml перорална суспензия. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху балоксавир марбоксил или неговия активен метаболит балоксавир

Продуктите, съдържащи поливалентни катиони, може да намалят плазмените концентрации на балоксавир. Hofluza не трябва да се приема с продукти, съдържащи поливалентни катиони, като лаксативи, антиациди, или перорални хранителни добавки, съдържащи желязо, цинк, селен, калций или магнезий.

Имунен отговор към грипния вирус

Проучвания за взаимодействията с противогрипни ваксини и балоксавир марбоксил не са провеждани. При проучванията на естествено придобит грип лечението с Hofluza не уврежда нормалния хуморален антителин отговор към инфекцията с грип.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на балоксавир марбоксил при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Xofluza по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали балоксавир марбоксил или балоксавир се екскретират в кърмата. Балоксавир марбоксил и неговите метаболити се секретират в млякото на плъхове с лактация.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да не се приложи терапията с Xofluza, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Не са наблюдавани ефекти върху мъжкия или женския фертилитет в проучвания при животни, провеждани с балоксавир марбоксил (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Xofluza не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В постмаркетингови условия са наблюдавани реакции на свръхчувствителност, които включват съобщения за анафилаксия/анафилактни реакции и по-малко тежки форми на реакции на свръхчувствителност, включително уртикария и ангиоедем. От тези нежелани реакции само уртикария е наблюдавана в клиничните проучвания с изчислена категория за честота „нечести“.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Следните нежелани лекарствени реакции са установени при постмаркетинговия опит с балоксавир марбоксил (Таблица 2) въз основа на спонтанни съобщения и случаи от програми с неинтервенционални проучвания. Нежеланите лекарствени реакции са изброени според системно-органичните класове в MedDRA, а съответното изчисление на категорията за честота за всяка нежелана лекарствена реакция се основава на следната условност: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции от постмаркетинговия опит при възрастни, юноши и педиатрични пациенти

Системо-органен клас (СОК)	Нежелана реакция (предпочитан термин (ПТ), MedDRA)	Честота
Нарушения на имунната система	Анафилаксия ^a	С неизвестна честота
	Анафилактични реакции ^a	С неизвестна честота
	Свърхчувствителност ^a	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Диария ^b	Чести
	Повръщане ^b	Чести
	Исхемичен колит ^a	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Уртикария ^b	Нечести
	Ангиедем ^a	С неизвестна честота

^a Не са съобщавани в клинични проучвания.

^b Изчисляването на честотата се основава на приключили клинични проучвания.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на балоксавир марбоксил при педиатрични пациенти (3 седмици до < 12 години) се определя от данните, събрани при лечение и от проучванията при профилактика след експозиция, а при пациентите на и над 5 години от проучването за предаване на грип в рамките на домакинството. В Таблица 3 са представени нежелани лекарствени реакции, установени от опита при клиничните изпитвания.

Съобщава се за анафилактична реакция, анафилаксия, уртикария и ангиоедем (подуване на лицето, клепачите и устните) в постмаркетинговия опит при педиатричната популация (вж. Таблица 2).

Таблица 3. Нежелани лекарствени реакции при деца от опита от клинични изпитвания

Системо-органен клас (СОК)	Нежелана реакция (предпочитан термин (ПТ), MedDRA)	Честота
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Чести
	Повръщане	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Чести

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Съобщения за предозиране с балоксавир марбоксил са получени от клиничните изпитвания и по време на постмаркетинговия опит. В повечето от случаите, които съобщават за предозиране, не се съобщава за нежелани реакции. Данните са недостатъчни, за да се определи какви симптоми може да се очакват в резултат на предозиране.

Лечение

Не съществува известен специфичен антидот на Xofluza. В случай на предозиране трябва да се започнат стандартни поддържащи медицински грижи въз основа на признаците и симптомите на пациента.

Няма вероятност балоксавир да се отстрани в значителна степен чрез диализа поради високата степен на свързване със серумните протеини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, Други антивирусни средства. АТС код: J05AX25.

Механизъм на действие

Балоксавир марбоксил е предлекарство, което чрез хидролиза се превръща в балоксавир, активната форма, която притежава противогрипно действие. Балоксавир действа върху сар-зависимата ендонуклеаза (sar-dependent endonuclease, SEN), специфичен ензим на грипния вирус в подединицата на киселата полимераза (PA) в комплекса на вирусната РНК полимераза, като така инхибира транскрипцията на генома на грипния вирус, което води до инхибиране на репликацията на грипния вирус.

Активност in vitro

При изследване за ензимно инхибиране 50%-та инхибиторна концентрация (IC_{50}) на балоксавир е 1,4 до 3,1 nmol/l за грипните вируси от група А и 4,5 до 8,9 nmol/l за грипните вируси от група В.

При изследване в MDCK-клетъчна култура, медианата на 50%-та ефективна концентрация (EC_{50}) на балоксавир е 0,73 nmol/l ($n=31$; граници: 0,20-1,85 nmol/l) за щамове подтип А/Н1N1, 0,83 nmol/l ($n=33$; граници: 0,35-2,63 nmol/l) за щамове подтип А/Н3N2 и 5,97 nmol/l ($n=30$; граници: 2,67-14,23 nmol/l) за щамове тип В.

В едно изследване за намаление на титрите на вируса на базата на MDCK-клетъчна култура стойностите на 90%-та ефективна концентрация (EC_{90}) на балоксавир са в граници от 0,46 до 0,98 nmol/l за вируси подтип А/Н1N1 и А/Н3N2, 0,80 до 3,16 nmol/l за вируси от птичия подтип А/Н5N1 и А/Н7N9 и 2,21 до 6,48 nmol/l за вируси тип В.

Резистентност

Вирусите, носещи мутации PA/I38T/F/M/N/S или мутация PA/T20K, селектирани *in vitro* или в клиничните проучвания, показват намалена чувствителност към балоксавир. Мутациите PA/I38T/F/M/N/S водят до повишаване на EC_{50} , като стойностите се променят от 11 до 57 пъти за вирусите на грип А и от 2 до 8 пъти за вирусите на грип В. Мутацията PA/T20K води до 7-кратно повишение на стойността на EC_{50} при вирусите на грип В.

В четирите проучвания фаза 3 за лечение на неусложнен грип и в проучване фаза 3b за предаване на грип в рамките на домакинството не се открива резистентност към балоксавир при изолати на изходно ниво. В двете проучвания при възрастни и юноши на лечение с балоксавир марбоксил мутации PA/I38T/M/N, възникващи в хода на лечението, се откриват при 36/370 (9,7 %) и при 15/290 (5,2 %) пациенти, лекувани с балоксавир марбоксил, но не се откриват при пациенти, лекувани с плацебо.

В проучването фаза 3 при педиатрични пациенти на възраст от 1 до < 12 години (Ministone-2 (CP40563)), мутации PA/I38T/M/S, възникващи в хода на лечението, се установяват при 11 от 57 (19,3 %) участници, инфектирани с грип, в групата на лечение с балоксавир марбоксил.

В проучването фаза 3 при педиатрични пациенти на възраст < 1 година (Ministone-1 (CP40559)) PA/I38T и PA/T20K се откриват при 2 от 13 (15,4 %) участници, инфектирани с грип, лекувани с балоксавир марбоксил.

В проучването фаза 3 за профилактика след експозиция (Blockstone (1719T0834)) PA/I38T/M се откриват при 10 от 374 (2,7 %) души, лекувани с балоксавир марбоксил. Субституции PA/I38 не се откриват при хората, лекувани с плацебо, с изключение на 2-ма души, получавали балоксавир марбоксил като спасително лекарство.

В проучването фаза 3b за предаване на грип в рамките на домакинството, мутации PA/I38M/N/T, възникващи в хода на лечението, се установяват при 15 от 208 индексни пациенти (index patients, IP), заразени с грип (7,2 %), в групата с балоксавир марбоксил.

Балоксавир е активен *in vitro* срещу вируси на грипа, които се считат резистентни на инхибиторите на невраминидаза, включително щамове със следните мутации: H274Y в A/H1N1, E119V и R292K в A/H3N2, R152K и D198E при вируси тип B, H274Y в A/H5N1, R292K в A/H7N9.

Клинични изпитвания

Лечение на неусложнен грип

Възрастни и пациенти в юношеска възраст

Capstone 1 (1601T0831) е рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово проучване фаза 3, проведено в Япония и САЩ, за оценка на ефикасността и безопасността на единична перорална доза балоксавир марбоксил таблетка в сравнение с плацебо и с озелтамивир при иначе здрави възрастни и пациенти в юношеска възраст (на възраст ≥ 12 години до ≤ 64 години) с неусложнен грип. Пациентите са рандомизирани да получават балоксавир марбоксил (пациенти с тегло 40 kg до < 80 kg получават 40 mg, а пациенти с тегло ≥ 80 kg получават 80 mg), озелтамивир 75 mg два пъти дневно за 5 дни (само ако са на възраст ≥ 20 години) или плацебо. Прилагането на дозите е извършено в рамките на 48 часа от появата на симптомите.

Общо 1 436 пациенти (от които 118 на възраст ≥ 12 години до ≤ 17 години) са включени по време на грипния сезон в северното полукукло през 2016-2017 г. Преобладаващият щам на грипния вирус в това проучване е A/H3 подтип (84,8 % до 88,1 %), последван от B тип (8,3 % до 9,0 %) и A/H1N1pdm подтип (0,5 % до 3,0 %). Първичната крайна точка за ефикасност е времето до облекчаване на симптомите (кашлица, болки в гърлото, главоболие, назална конгестия, повишена температура или студени тръпки, мускулна или ставна болка и умора) (time to alleviation of symptoms, TTAS). Балоксавир марбоксил предизвиква статистически значимо намаление на TTAS в сравнение с плацебо (Таблица 4).

Таблица 4. Capstone 1: Време до облекчаване на симптомите (балоксавир марбоксил спрямо плацебо), ITTI популация*

Време до облекчаване на симптомите (медиана [часове])			
Балоксавир марбоксил 40/80 mg (95 % CI) N=455	Плацебо (95 % CI) N=230	Разлика между балоксавир марбоксил и плацебо (95 % CI за разликата)	P-стойност
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

CI: доверителен интервал

* ITTI: ITT популация с инфекция се състои от пациенти, които са получили изпитваното лекарство и са с потвърдена диагноза грип. Потвърденият грип е на база на резултатите от RT-PCR на Ден 1.

При сравнение на групата с балокасавир марбоксил с групата с озелтамивир не се установява статистически значима разлика в TTAS (съответно, 53,5 ч спрямо 53,8 ч).

Медианата (95 % CI) на TTAS съответно за балокасавир марбоксил и плацебо е 49,3 (44,0, 53,1) и 82,1 (69,5, 92,9) часа за пациенти, симптомни за > 0 до ≤ 24 часа, и 66,2 (54,4, 74,7) и 79,4 (69,0, 91,1) часа за пациенти, симптомни за > 24 часа до ≤ 48 часа.

Медианата на времето до отзвучаване на повишената температура при пациентите, лекувани с балокасавир марбоксил, е 24,5 часа (95 % CI: 22,6; 26,6) в сравнение с 42,0 часа (95 % CI: 37,4; 44,6) при пациентите, получаващи плацебо. Не се отбелязва разлика в продължителността на повишената температура в групата с балокасавир марбоксил в сравнение с групата с озелтамивир.

Capstone 2 (1602T0832) е рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово проучване фаза 3 за оценка на ефикасността и безопасността на единична перорална доза балокасавир марбоксил таблетка в сравнение с плацебо и с озелтамивир при възрастни и пациенти в юношеска възраст (на възраст ≥ 12 години) с неусложнен грип, които имат поне един подлежащ фактор, предразполагащ към развитие на усложнения. Пациентите са рандомизирани да получат единична перорална доза балокасавир марбоксил (според теглото, както в Capstone 1), озелтамивир 75 mg два пъти дневно за 5 дни или плацебо. Прилагането на дозите е извършено в рамките на 48 часа от появата на симптомите.

От общо 2 184 пациенти 59 са на възраст ≥ 12 до ≤ 17 години, 446 са на възраст ≥ 65 до ≤ 74 години, 142 са на възраст ≥ 75 до ≤ 84 години и 14 са на възраст ≥ 85 години. Преобладаващите грипни вируси в това проучване са A/H3 подтип (46,9 % до 48,8 %) и грип B (38,3 % до 43,5 %). Първичната крайна точка за ефикасност е времето до подобряване на грипните симптоми (кашлица, болки в гърлото, главоболие, назална конгестия, повишена температура или студени тръпки, мускулна или ставна болка и умора) (TTIS). Балокасавир марбоксил предизвиква статистически значимо намаление на TTIS в сравнение с плацебо (Таблица 5).

Таблица 5. Capstone 2: Време до подобрене на симптомите на грипа (балокасавир марбоксил спрямо плацебо), ITTI популация

Време до подобрене на симптомите на грипа (медиана [часове])			
Балокасавир марбоксил 40/80 mg (95 % CI) N=385	Плацебо (95 % CI) N=385	Разлика между балокасавир марбоксил и плацебо (95 % CI за разликата)	P-стойност
73,2 (67,2; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

При сравнение на групата на балокасавир марбоксил с групата на озелтамивир не се установява статистически значима разлика в TTIS (съответно 73,2 ч спрямо 81,0 ч).

Медианата (95 % CI) на TTIS съответно за балокасавир марбоксил и плацебо е 68,6 (62,4, 78,8) и 99,1 (79,1, 112,6) часа за пациенти, които са симптомни за > 0 до ≤ 24 часа и 79,4 (67,9, 96,3) и 106,7 (92,7, 125,4) часа за пациенти, които са симптомни за > 24 до ≤ 48 часа.

При пациенти, инфектирани с вирус тип A/H3, медианата на TTIS е по-кратка в групата с балокасавир марбоксил в сравнение с групата с плацебо, но не и в сравнение с групата с озелтамивир (вж. Таблица 6). В подгрупата пациенти, инфектирани с вирус тип B, медианата

TTIS е по-малка в групата с балоксавир марбоксил в сравнение с групата и с плацебо, и с озелтамивир (вж. Таблица 6).

Таблица 6. Време до подобрене на симптомите според подтипа на грипния вирус, ITTI популация

Време до подобрене на симптомите (часове) Медиана [95 % CI]			
Вирус	Балоксавир марбоксил	Плацебо	Озелтамивир
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

Медианата на времето до отзвучаване на повишената температура е 30,8 часа (95 % CI: 28,2; 35,4) в групата с балоксавир марбоксил в сравнение с 50,7 часа (95 % CI: 44,6; 58,8) в групата с плацебо. Не са наблюдавани категорични разлики между групата с балоксавир марбоксил и групата с озелтамивир.

Общата честота на усложненията, свързани с грипа (смърт, хоспитализация, синусит, отит на средното ухо, бронхит и/или пневмония), е 2,8 % (11/388 пациенти) в групата с балоксавир марбоксил в сравнение с 10,4 % (40/386 пациенти) в групата с плацебо. По-ниската обща честота на усложненията, свързани с грипа, в групата с балоксавир марбоксил в сравнение с групата с плацебо, се дължи главно на по-ниската честота на бронхит (съответно 1,8 % спрямо 6,0 %) и синусит (съответно 0,3 % спрямо 2.1 %).

Педиатрични пациенти (на възраст 1 - < 12 години)

Ministone-2 (CP40563) е рандомизирано, двойнослепо, многоцентрово, активно-контролирано проучване за оценка на безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на единична перорална доза гранули за перорална суспензия балоксавир марбоксил в сравнение с озелтамивир при иначе здрави педиатрични пациенти (на възраст от 1 до < 12 години) с грипоподобни симптоми.

Общо 173 пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 да получат единична перорална доза балоксавир марбоксил въз основа на телесното тегло (2 mg/kg при пациенти с тегло < 20 kg или 40 mg при пациенти с тегло ≥ 20 kg) или озелтамивир (доза въз основа на телесното тегло) в продължение на 5 дни. Пациентите са могли да получат парацетамол при необходимост. В проучването са включени пациенти с подлежащи фактори, предразполагащи към развитие на усложнения (14 % (25/173)). Преобладаващият щам грипния вирус в това проучване е подтип A/H3. Основната цел е да се сравни безопасността на единична доза балоксавир марбоксил с озелтамивир, прилаган два пъти дневно за 5 дни. Вторичната цел е да се сравни ефикасността на балоксавир марбоксил с озелтамивир въз основа на крайните точки за ефикасност, включващи време до облекчаване на признаците и симптомите на грипа (кашлица и назални симптоми, време до връщане към нормално здравословно състояние и активност, и продължителност на повишената температура).

Времето до облекчаване на признаците и симптомите на грипа е сравнимо между групата с балоксавир марбоксил (медиана 138,1 часа [95 % CI: 116,6, 163,2]) и групата с озелтамивир (медиана 150 часа [95 % CI: 115,0, 165,7]), (вж. Таблица 7).

Таблица 7. Време до облекчаване на признаците и симптомите на грипа, ITTI популация

Време до облекчаване на симптомите (медиана [часове])	
Балоксавир марбоксил (95 % CI) N=80	Озелтамивир (95 % CI) N=43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Медианата на продължителността на повишената температура е сравнима между групата с балоксавир марбоксил (41,2 часа [95 % CI: 24,5; 45,7]) и групата с озелтамивир (46,8 часа [95 % CI: 30,0; 53,5]).

Общата честота на усложненията, свързани с грипа (смърт, хоспитализация, пневмония, бронхит, синусит, отит на средното ухо, енцефалит/енцефалопатия, фебрилни гърчове, миозит), е 7,4 % (6/81 пациенти) в групата с балоксавир марбоксил и 7 % (3/43 пациенти) в групата с озелтамивир. Честотата на отит на средното ухо е 3,7 % (3/81 пациенти) в групата с балоксавир марбоксил и 4,7 % (2/43 пациенти) в групата с озелтамивир. Синусит, пневмония и бронхит са възникнали при по един пациент в групата с балоксавир марбоксил, а фебрилен гърч е възникнал при един пациент в групата с озелтамивир.

Педиатрични пациенти (на възраст < 1 година)

Ministone-1 (CP40559) е многоцентрово, открито проучване с едно рамо за оценка на безопасността, фармакокинетиката и ефикасността на единична перорална доза балоксавир марбоксил при педиатрични пациенти (на възраст < 1 година) с грипозни симптоми. Най-малкият включен пациент е на възраст 3 седмици. Екстраполацията за ефикасност на възраст до < 1 година се основава на съпоставяне с експозициите при възрастни и по-големи деца.

Общо 48 пациенти получават единична перорална доза балоксавир марбоксил в зависимост от телесното тегло и възрастта (2 mg/kg при пациенти ≥ 3 месеца (N=39), 1 mg/kg при пациенти ≥ 4 седмици до < 3 месеца (N=8) и 1 mg/kg при пациенти < 4 седмици (N=1)). Преобладаващият щам на грипния вирус в това проучване е подтип А/Н3. Основната цел е да се оцени безопасността и ФК на единична перорална доза балоксавир марбоксил. Вторичната цел е да се оцени ефикасността на балоксавир марбоксил въз основа на крайните точки за ефикасност, включващи време за облекчаване на признаците и симптомите на грип (кашлица и назални симптоми, време до връщане към нормално здравословно състояние и активност, и продължителност на повишената температура). Не са установени нови проблеми, свързани с безопасността.

Профилактика на грип след експозиция

Blockstone (1719T0834) е рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово проучване фаза 3, проведено при 749 пациенти в Япония за оценка на ефикасността и безопасността на единична перорална доза под формата на таблетка или единична доза под формата на гранули балоксавир марбоксил в сравнение с плацебо за профилактика на грип след експозиция. Участниците са членове на домакинството на индексни пациенти, инфектирани с грип.

Има 607 участници на възраст ≥ 12 години и 142 участници на 1 до < 12 години, които получават или балоксавир марбоксил, дозиран според теглото както в проучванията за лечение, или плацебо. По-голямата част от участниците (73,0 %) са включени в рамките на 24 часа от началото на симптомите при индексната група пациенти. Преобладаващите щамове на грипния вирус при индексните пациенти са А/Н3 подтип (48,6 %) и А/Н1N1pdm подтип (47,5 %), последвани от грип В (0,7 %).

Първичната крайна точка за ефикасност е процентът на лицата в домакинството, които са инфектирани с грипния вирус и имат повишена температура и най-малко един респираторен симптом в периода от Ден 1 до Ден 10.

Има статистически значимо намаление на процента на участниците с лабораторно потвърден клиничен грип от 13,6 % в групата с плацебо до 1,9 % в групата с балоксавир марбоксил (вж. Таблица 8).

Таблица 8. Процент участници с грипен вирус, повишена температура и най-малко един респираторен симптом (балоксавир спрямо плацебо)

Процент участници с грипен вирус, повишена температура и най-малко един респираторен симптом (%) mITT* популация			
Балоксавир марбоксил (95 % CI)	Плацебо (95 % CI)	Коригиран коэффициент на риска (95 % CI)	P-стойност
N=374 1,9 (0,8; 3,8)	N=375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Процент лица ≥ 12 години с грипен вирус, повишена температура и най-малко един респираторен симптом (%)			
N = 303 1,3 (0,4; 3,3)	N = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Процент участници на 1 до < 12 години с грипен вирус, повишена температура и най-малко един респираторен симптом (%)			
N = 71 4,2 (0,9; 11,9)	N = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

* mITT: модифицирана ITT популация (modified intention-to-treat). mITT популацията включва всички рандомизирани участници, които са получили изпитваното лекарство и за които има налични данни за ефикасност след изходно ниво при членовете на домакинството на инфектирани с грип индексни пациенти. mITT популацията е анализирана като рандомизирани.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение балоксавир марбоксил се превръща в голяма степен в активния си метаболит балоксавир. Плазмената концентрация на балоксавир марбоксил е много ниска или под границата на количествено определение (< 0,100 ng/ml).

Фармакокинетичните (ФК) параметри на балоксавир са охарактеризирани при здрави възрастни участници и при пациенти с грипоподобни симптоми. ФК на балоксавир е най-добре описана чрез популационен ФК модел с двукомпартиментен модел на разпределение с процеси на абсорбция и елиминиране от първи порядък, включително модел на сигмоид- $E_{\max}$ за количествено определяне на клирънса във връзка със съзряването с възрастта при кърмачета. Установено е, че телесното тегло и расата оказват значителни ефекти върху ФК.

При възрастни, след еднократно прилагане на балоксавир марбоксил при терапевтичните дози, изчислената средна стойност на $AUC_{0-\infty}$ на балоксавир е съответно 9 580 и 4 750 ng.hr/ml, а изчислената средна $C_{\max}$ е 95,2 и 62,4 ng/ml при популацията от азиатски и различен от азиатски произход.

След еднократно перорално приложение на 80 mg балокасавир марбоксил времето до достигане на максимална плазмена концентрация (T_{max}) е приблизително 4 часа на гладно. Абсолютната бионаличност на балокасавир след перорално прилагане на доза балокасавир марбоксил не е установена.

Ефект на храната

При проучване на ефектите на храната след приложение на балокасавир марбоксил при доза 40 mg при здрави доброволци максималната плазмена концентрация (C_{max}) и площта под кривата концентрация-време (AUC_{0-inf}) на балокасавир намаляват със съответно 48 % (геометрична средна стойност (CV %) 67,6 (40,0) спрямо 130 (24,1) ng/ml) и 36 % (геометрична средна стойност (SD) 4 540 (38,8) спрямо 7 090 (19,6) ng.hr/ml) след хранене (с храна с приблизително 400 до 500 kcal, включително 150 kcal от мазнини), в сравнение с приема на гладно. T_{max} не се променя при наличие на храна. В клиничните проучвания не са наблюдавани клинично значими разлики в ефикасността, когато балокасавир е прилаган със или без храна.

Разпределение

В проучване *in vitro* свързването на балокасавир със серумните протеини при хора, предимно с албумин, е 92,9 % до 93,9 %. Привидният обем на разпределение на балокасавир по време на терминалната фаза на елиминиране (V_z/F) след еднократно перорално прилагане на доза балокасавир марбоксил е приблизително 1 180 l при лица от бялата раса и 647 l при участници от японски произход. Изчислените стойности на популационния ФК параметър са съответно 260 l за привидния периферен обем на разпределение (V_p/F) и 489 l и 735 l за привидния централен обем (V_c/F) на разпределение при популацията от азиатски и различен от азиатски произход.

Биотрансформация

Балокасавир се метаболизира предимно от UGT1A3 до образуване на глюкуронид, с незначително участие на CYP3A4 до образуване на сулфоксид.

Проучвания на взаимодействията от типа „лекарство-лекарство“

Въз основа на проучвания *in vitro* и *in vivo* на взаимодействията от типа „лекарство-лекарство“ (drug-drug interaction, DDI), не се очаква балокасавир марбоксил и балокасавир да инхибират изоензимите от семействата CYP или UGT, или да предизвикат значима индукция на CYP ензимите.

Въз основа на *in vitro* проучвания за транспортери и *in vivo* проучвания на DDI, не се очаква значимо фармакокинетично взаимодействие между балокасавир марбоксил или балокасавир и лекарства, които са субстрати на следните транспортери: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 или MATE2K.

Екскреция

След еднократно перорално приложение на 40 mg [^{14}C]-белязан балокасавир марбоксил процентът от общата радиоактивност, екскретирана във фекалиите, е 80,1% от приложената доза, като в урината се откриват 14,7 % (3,3 % и 48,7 % от приложената доза се екскретира като балокасавир съответно в урината и фекалиите).

Елиминиране

При популационните ФК анализи изчисленият привиден плазмен клирънс (CL/F) е съответно 5,47 l/h и 11,02 l/h за балокасавир при популацията от азиатски и различен от азиатски произход.

Привидният терминален полуживот на елиминиране ($t_{1/2,z}$) на балоксавир след еднократно перорално прилагане на доза балоксавир марбоксил е 79,1; 50,3 и 29,4 часа съответно при възрастни, юноши и педиатрични участници от бялата раса. Въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ привидният перорален клирънс на балоксавир (CL/F) и привидният обем на разпределение за централния компартимент (V_c/F) се повишават с телесно тегло с различни експоненти, следователно полуживотът е по-кратък при пациенти с по-ниско телесно тегло (т.е. по-кратък $t_{1/2}$ при педиатрични пациенти в сравнение с възрастни (вж. Таблица 9 и подраздел „Раса“ по-долу).

Таблица 9. Полуживот на балоксавир по възраст и раса

	< 12 години		≥ 12 години	
	Различни от азиатци	Азиатци	Различни от азиатци	Азиатци
$t_{1/2}$ (h) средно (SD)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

Линейност/нелинейност

След еднократно перорално приложение на балоксавир марбоксил балоксавир показва линейна фармакокинетика в рамките на дозовия диапазон от 6 mg до 80 mg.

Специални популации

Телесно тегло

Въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ е установено, че телесното тегло представлява значима ковариата за фармакокинетиката на балоксавир, независимо от възрастта. Препоръките за дозиране на балоксавир марбоксил се основават на телесното тегло както при възрастни, така и при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Пол

В един популяционен фармакокинетичен анализ не се установява клинично значим ефект на пола върху фармакокинетиката на балоксавир. Не е необходима корекция на дозата въз основа на пола.

Раса

Въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ освен телесното тегло расата е независима от възрастта ковариата на CL/F и V_c/F на балоксавир. Не е необходима, обаче, корекция на дозата на балоксавир марбоксил въз основа на расата.

Възраст

В един популяционен фармакокинетичен анализ, при който са използвани плазмени концентрации на балоксавир от клиничните проучвания при участници на възраст от 1 до 85 години, възрастта не се установява като значима ковариата за фармакокинетиката на балоксавир. В популяционен ФК анализ, включващ 57 педиатрични пациенти на възраст под 1 година, възрастта оказва значително влияние върху CL/F на балоксавир. Изчислен е полуживот във връзка със съзряването 38,3 седмици. Не се налага обаче коригиране на дозата на балоксавир марбоксил в зависимост от възрастта.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните данни за балоксавир са събрани при пациенти на възраст от 3 седмици до < 12 години. Схемата на прилагане, коригирана според телесното тегло (2 mg/kg за до 20 kg и 40 mg при ≥ 20 kg), води до експозиции на балоксавир, подобни на тези при

терапевтичните дози на балоксавир марбоксил, коригирани според телесното тегло, при възрастни (40 mg за възрастни пациенти < 80 kg и 80 mg за възрастни пациенти ≥ 80 kg), както при популацията от азиатски произход, така и при различен от азиатски произход (вж. Таблица 10).

Таблица 10. Средни (5^{ти} – 95^{ти} персентил) фармакокинетични параметри на балоксавир при пациенти, които не са от азиатски произход, на възраст на и над 3 седмици, получаващи единична перорална доза балоксавир марбоксил

Възрастова група	Група според дозата*	N	AUC _{0-inf} (ng.hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
22 - < 28 дни	1 mg/kg**	1	2640 [NA,NA]***	66,9 [NA,NA]	8,71 [NA,NA]	5 [NA,NA]	23,4 [NA,NA]
28 дни - <3 месеца	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 месеца - < 1 година	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 години	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 години	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 години	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 години и по-големи	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]

* Групите според дозите се основават на телесното тегло: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg - < 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

** За възрастовите категории, за които няма ФК наблюдения при препоръчителната доза балоксавир марбоксил, на база на популационното ФК- моделиране се прогнозира, че доза от 2 mg/kg при деца на възраст 22 дни до 3 месеца води до подобна експозиция като при възрастните и по-големите деца.

***NA: Неприложимо

Фармакокинетиката на балоксавир при педиатрични пациенти на възраст < 3 седмици не е установена.

Старческа възраст

Фармакокинетичните данни, събрани при 181 пациенти на възраст ≥ 65 години, показват, че експозицията на балоксавир в плазмата е подобна при пациенти на възраст ≥ 12 до 64 години.

Чернодробно увреждане

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на балоксавир при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (клас А или В по Child-Pugh) в сравнение със здрави контроли с нормална чернодробна функция.

Фармакокинетиката при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане не е оценявана (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Ефектите на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на балоксавир марбоксил или на балоксавир не са оценявани. Не се очаква бъбречното увреждане да промени елиминирането на балоксавир марбоксил или балоксавир.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучванията за остра токсичност и токсичност при многократно прилагане.

Удължаване на РТ и на АРТТ е наблюдавано при плъхове при експозиции, най-малко еквивалентни на експозицията при хора, въз основа на AUC_{0-24hr} при определени експериментални условия, напр. на гладно или в случай, когато храната е автоклавирана или подложена на радиационно лъчение, което води до условия на намаление или дефицит на витамин К. Тези ефекти не се наблюдават в проучвания при маймуни с продължителност до 4 седмици при най-високите проучвани дози, еквивалентни на 8-кратна експозиция при хора, въз основа на AUC_{0-24hr} . Те имат ограничена клинична значимост.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с балоксавир марбоксил.

Предлекарството балоксавир марбоксил и неговата активна форма балоксавир не се смятат за генотоксични, тъй като резултатите от бактериален тест за обратни мутации и микронуклеарен тест в култивирани клетки от бозайници са отрицателни, както е отрицателен и резултатът при микронуклеарния тест при гризачи *in vivo* с балоксавир марбоксил.

Балоксавир марбоксил не оказва ефекти върху фертилитета, когато се прилага перорално на мъжки и женски плъхове в дози, осигуряващи експозиция, еквивалентна на 5 пъти експозицията при хора въз основа на AUC_{0-24hr} .

Балоксавир марбоксил не предизвиква малформации при плъхове или зайци.

Проучването за ембриофеталното развитие при плъхове при перорално приложение на балоксавир марбоксил ежедневно от ден 6 до 17 на гестацията не показва признаци на майчина или фетална токсичност до най-високата тествана доза, осигуряваща експозиция, еквивалентна на 5 пъти експозицията при хора въз основа на AUC_{0-24hr} .

При зайци доза, осигуряваща експозиция, еквивалентна на 14 пъти експозицията при хора въз основа на AUC_{0-24hr} след MHRD, предизвиква майчина токсичност, довела до аборти и значително повишена честота на фетуси със скелетни вариации (цервикално ребро). Скелетните вариации са резорбирани по време на процеса на растеж на съседен цервикален прешлен. Доза, осигуряваща експозиция, еквивалентна на 6 пъти експозицията при хора въз основа на AUC_{0-24hr} при зайци, е без нежелани ефекти.

Пре- и постнатално проучване при плъхове не показва свързани с балоксавир марбоксил неблагоприятни находки при майките и малките до най-високата изследвана доза, осигуряваща експозиция, еквивалентна на 5 пъти експозицията при хора въз основа на AUC_{0-24hr} .

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
Хипромелоза (E464)
Малтитол (E965)
Манитол (E421)
Повидон (K25) (E1201)
Натриев хлорид
Аромат на ягода (включващ пропиленгликол)
Сукралоза (E955)
Талк (E553b)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

След реконституиране използвайте в рамките на 10 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Преди реконституиране: Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

След реконституиране: Да не се съхранява над 30 °C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от тъмно стъкло със защитена от деца и защитена от отваряне капачка на винт.

Всяка опаковка съдържа: 1 бутилка, 1 адаптер за бутилката, който се поставя чрез притискане, 1 мерителна чашка, спринцовка за перорални форми с обем 3 ml с оранжево бутало и спринцовка за перорални форми с обем 10 ml с прозрачно бутало.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Не разклащайте бутилката.

Избягвайте контакт с кожата.

Препоръчва се Хофлуза гранули за перорална суспензия да се реконституира от медицински специалист преди отпускане. Ако е необходимо, пациентът или лицето, което се грижи за него, може също да реконституират пероралната суспензия. Медицинският специалист трябва да посъветва лицето или този, който го обгрижва, как да реконституира суспензията и да го посъветва да прочете указанията за употреба, преди да я приготви и приложи.

Xofluzа гранули за перорална суспензия трябва да се приеме веднага или в рамките на 10 часа от момента на реконституиране. Изхвърлете суспензията, ако не се използва в рамките на 10 часа след реконституирането.

Приготвяне на перорална суспензия

- 1 Леко потупайте дъното на бутилката, за да се разрохкат гранулите.
- 2 Добавете отмерени 20 ml вода към гранулите, като използвате мерителна чашка.
- 3 Не разклащайте бутилката.
- 4 Леко завъртете суспензията, за да се осигури равномерно суспендиране на гранулите.
- 5 Напишете времето за изхвърляне в „Да се изхвърли след“ (10 часа от момента на реконституиране) върху етикета на бутилката.
- 6 Посочете обема перорална суспензия (2 mg/ml), който трябва да се изтегли въз основа на телесното тегло (вж. Таблица 1).

Пероралната суспензия след реконституиране изглежда сивкаво-бяла, бяла до светложълта и непрозрачна.

Вижте Указания за употреба, включени в картонената опаковка, за да получите пълна информация относно приготвянето и приложението на Xofluzа гранули за перорална суспензия.

Проверете указанията на производителя относно размера и другите параметри на сондата за ентeрално хранене.

За да приложите чрез сонда за ентeрално хранене, изтеглете суспензията с ентeрална спринцовка. Промийте с 1 ml вода преди и след ентeрално приложение.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1500/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 07 януари 2021 г.

Дата на последно подновяване: 17 ноември 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xofluza 10 mg гранули в саше
Xofluza 30 mg гранули в саше
Xofluza 40 mg гранули в саше

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Xofluza 10 mg гранули в саше

Всяко саше съдържа 500 mg гранули, еквивалентни на 10 mg балоксавир марбоксил (baloxavir marboxil).

Помощни вещества с известно действие

Всяко саше с 10 mg съдържа по-малко от 1 mmol (23,0 mg) натрий и 175 mg малтитол.

Xofluza 30 mg гранули в саше

Всяко саше съдържа 1 500 mg гранули, еквивалентни на 30 mg балоксавир марбоксил (baloxavir marboxil).

Помощни вещества с известно действие

Всяко саше с 30 mg съдържа по-малко от 1 mmol (23,0 mg) натрий и 525 mg малтитол.

Xofluza 40 mg гранули в саше

Всяко саше съдържа 2 000 mg гранули, еквивалентни на 40 mg балоксавир марбоксил (baloxavir marboxil).

Помощни вещества с известно действие

Всяко саше с 40 mg съдържа 1,03 mmol (или 23,6 mg) натрий и 700 mg малтитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули в саше.

Бели до светложълти гранули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на грип

Xofluza е показан за лечение на неусложнен грип при пациенти на възраст на и над 3 седмици.

Профилактика на грип след експозиция

Xofluza е показан за профилактика на грип след експозиция при лица на възраст на и над 3 седмици.

Xofluza трябва да се използва в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечение на грип

Трябва да се приеме единична доза балоксавир марбоксил възможно най-скоро в рамките на 48 часа от появата на симптом(ите).

Профилактика на грип след експозиция

Трябва да се приеме единична доза балоксавир марбоксил възможно най-скоро в рамките на 48 часа след близък контакт с човек, при когото се подозира или е установен грип (вж. точка 5.1).

Възрастни, юноши, деца и кърмачета (≥ 3 -седмична възраст)

Препоръчителната единична перорална доза на балоксавир марбоксил се определя от телесното тегло (вж. Таблица 1).

Възрастни, юноши и деца с тегло ≥ 20 kg, които са в състояние да преглъщат таблетки, вместо това може да се лекуват с Xofluza таблетки 40 mg или 80 mg в зависимост от телесното тегло на пациента. За информация относно дозирането вижте кратката характеристика на продукта на Xofluza таблетки.

Таблица 1. Дозиране на балоксавир марбоксил според телесното тегло на пациента (≥ 3 -седмична възраст)

Телесно тегло на пациента (kg)	Препоръчителна единична, базирана на диапазон на теглото ^a доза балоксавир марбоксил
< 9 kg	2 mg/kg ⁶
≥ 9 kg до < 15 kg	20 mg ^b
≥ 15 kg до < 20 kg	30 mg
≥ 20 kg до < 80 kg	40 mg
≥ 80 kg	80 mg ^r

^a Дозиране, базирано на диапазон на теглото, е приложимо при телесното тегло ≥ 9 kg. При телесно тегло < 9 kg се следва дозиране, базирано на теглото.

⁶ Приготвянето и прилагането на суспензията (2 mg/ml) трябва да се извършват от медицинския специалист. За доза от 2 mg/kg се изисква 40 mg саше. Трябва да се приложи 1 ml на kg (телесно тегло) от суспензията, т.е. дете с тегло 8 kg трябва да получи 8 ml от суспензията.

^b За дозата са необходими 2 x Xofluza 10 mg гранули в саше.

^r За дозата са необходими 2 x Xofluza 40 mg гранули в саше.

Няма клинични данни за употребата на повторна доза балоксавир марбоксил за лечение на неусложнен грип или за профилактика на грип след експозиция в рамките на един грипен сезон.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (клас А или В по Child-Pugh). Безопасността и ефикасността на балоксавир марбоксил не са установени при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на балоксавир марбоксил при преждевременно родени и деца на възраст < 3 седмици не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално или ентерално приложение.

Xofluza може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2). Гранулите и гранулите, смесени с питейна вода, не трябва да се смесват с храна, за да се улесни прилагането. Всяко смесване, което не е в съответствие с препоръките, е отговорност на медицинския специалист или на потребителя.

Xofluza не трябва да се приема с продукти, съдържащи поливалентни катиони, като лаксативи, антиациди или перорални хранителни добавки, съдържащи желязо, цинк, селен, калций или магнезий (вж. точка 4.5).

За указания относно приготвянето на Xofluza гранули преди приложение, вижте точка 6.6.

Препоръчителната доза може да се приложи чрез сонда за ентерално хранене. Сондата трябва да се промие с вода преди и след прилагане на Xofluza. Спазвайте указанията на производителя на сондата за хранене, с която се прилага лекарството, и вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Натрий

10 mg и 30 mg гранули в саше съдържат по-малко от 23 mg натрий на саше, т.е. може да се каже, че практически не съдържат натрий.

40 mg гранули в саше съдържат 23,6 mg натрий на саше. Това е равно на 1,2 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием 2 g натрий на СЗО за възрастен.

Малтитол

Този лекарствен продукт съдържа съответно 175 mg, 525 mg и 700 mg малтитол на 10 mg, 30 mg и 40 mg гранули в саше. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху балоксавир марбоксил или неговия активен метаболит балоксавир

Продуктите, съдържащи поливалентни катиони, може да намалят плазмените концентрации на балоксавир. Xofluza не трябва да се приема с продукти, съдържащи поливалентни катиони, като лаксативи, антиациди или перорални хранителни добавки, съдържащи желязо, цинк, селен, калций или магнезий.

Имунен отговор към грипния вирус

Проучвания за взаимодействията с противогрипни ваксини и балоксавир марбоксил не са провеждани. При проучванията на естествено придобит грип лечението с Xofluza не уврежда нормалния хуморален антитялов отговор към инфекцията с грип.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на балоксавир марбоксил при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Xofluza по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали балоксавир марбоксил или балоксавир се екскретират в кърмата. Балоксавир марбоксил и неговите метаболити се секретират в млякото на плъхове с лактация.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да не се приложи терапията с Xofluza, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Не са наблюдавани ефекти върху мъжкия или женския фертилитет в проучвания при животни, провеждани с балоксавир марбоксил (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Хофлуза не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В постмаркетингови условия са наблюдавани реакции на свръхчувствителност, които включват съобщения за анафилаксия/анафилактични реакции и по-малко тежки форми на реакции на свръхчувствителност, включително уртикария и ангиоедем. От тези нежелани реакции само уртикария е наблюдавана в клиничните проучвания с изчислена категория за честота „нечести“.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Следните нежелани лекарствени реакции са установени при постмаркетинговия опит с балоксавир марбоксил (Таблица 2) въз основа на спонтанни съобщения и случаи от програми с неинтервенционални проучвания. Нежеланите лекарствени реакции са изброени според системно-органните класове в MedDRA, а съответното изчисление на категорията за честота за всяка нежелана лекарствена реакция се основава на следната условност: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции от постмаркетинговия опит при възрастни, юноши и педиатрични пациенти

Системо-органен клас (СОК)	Нежелана реакция (предпочитан термин (ПТ), MedDRA)	Честота
Нарушения на имунната система	Анафилаксия ^a	С неизвестна честота
	Анафилактични реакции ^a	С неизвестна честота
	Свръхчувствителност ^a	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Диария ^b	Чести
	Повръщане ^b	Чести
	Ишемичен колит ^a	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Уртикария ^b	Нечести
	Ангиоедем ^a	С неизвестна честота

^a Не са съобщавани в клинични проучвания.

^b Изчисляването на честотата се основава на приключили клинични проучвания.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на балоксавир марбоксил при педиатрични пациенти (3 седмици до < 12 години) се определя от данните, събрани при лечение и от проучванията при профилактика след експозиция, а при пациентите на и над 5 години от проучването за предаване на грип в рамките на домакинството. В Таблица 3 са представени нежелани лекарствени реакции, установени от опита при клиничните изпитвания.

Съобщава се за анафилактична реакция, анафилаксия, уртикария и ангиоедем (подуване на лицето, клепачите и устните) в постмаркетинговия опит при педиатричната популация (вж. Таблица 2).

Таблица 3. Нежелани лекарствени реакции при деца от опита от клинични изпитвания

Системо-органен клас (СОК)	Нежелана реакция (предпочитан термин, MedDRA)	Честота
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Чести
	Повръщане	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Чести

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Съобщения за предозиране с балоксавир марбоксил са получени от клиничните изпитвания и по време на постмаркетинговия опит. В повечето от случаите, които съобщават за предозиране, не се съобщава за нежелани реакции. Данните са недостатъчни, за да се определи какви симптоми може да се очакват в резултат на предозиране.

Лечение

Не съществува известен специфичен антидот на Xofluza. В случай на предозиране трябва да се започнат стандартни поддържащи медицински грижи въз основа на признаците и симптомите на пациента.

Няма вероятност балоксавир да се отстрани в значителна степен чрез диализа поради високата степен на свързване със серумните протеини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, Други антивирусни средства. АТС код: J05AX25.

Механизъм на действие

Балоксавир марбоксил е предлекарство, което чрез хидролиза се превръща в балоксавир, активната форма, която притежава противогрипно действие. Балоксавир действа върху сар-зависимата ендонуклеаза (sar-dependent endonuclease, SEN), специфичен ензим на грипния вирус в подединицата на киселата полимераза (PA) в комплекса на вирусната РНК полимеразата, като така инхибира транскрипцията на генома на грипния вирус, което води до инхибиране на репликацията на грипния вирус.

Активност in vitro

При изследване за ензимно инхибиране 50%-та инхибиторна концентрация (IC₅₀) на балоксавир е 1,4 до 3,1 nmol/l за грипните вируси от група А и 4,5 до 8,9 nmol/l за грипните вируси от група В.

При изследване в MDCK-клетъчна култура, медианата на 50%-та ефективна концентрация (EC₅₀) на балоксавир е 0,73 nmol/l (n=31; граници: 0,20-1,85 nmol/l) за щамове подтип А/Н1N1,

0,83 nmol/l (n=33; граници: 0,35-2,63 nmol/l) за щамове подтип A/H3N2 и 5,97 nmol/l (n=30; граници: 2,67-14,23 nmol/l) за щамове тип В.

В едно изследване за намаление на титрите на вируса на базата на MDCK-клетъчна култура, стойностите на 90%-та ефективна концентрация (EC₉₀) на балоксавир са в граници от 0,46 до 0,98 nmol/l за вируси подтип A/H1N1 и A/H3N2, 0,80 до 3,16 nmol/l за вируси от птичия подтип A/H5N1 и A/H7N9 и 2,21 до 6,48 nmol/l за вируси тип В.

Резистентност

Вирусите, носещи мутация PA/I38T/F/M/N/S или мутация PA/T20K, селектирани *in vitro* или в клиничните проучвания, показват намалена чувствителност към балоксавир. Мутациите PA/I38T/F/M/N/S водят до повишаване на EC₅₀, като стойностите се променят от 11 до 57 пъти за вирусите на грип А и от 2 до 8 пъти за вирусите на грип В. Мутацията PA/T20K води до 7-кратно повишение на стойността на EC₅₀ при вирусите на грип В.

В четирите проучвания фаза 3 за лечение на неусложнен грип и в проучване фаза 3b за предаване на грип в рамките на домакинството не се открива резистентност към балоксавир при изолати на изходно ниво. В двете проучвания при възрастни и юноши на лечение с балоксавир марбоксил мутации PA/I38T/M/N, възникващи в хода на лечението, се откриват при 36/370 (9,7 %) и при 15/290 (5,2 %) пациенти, лекувани с балоксавир марбоксил, но не се откриват при пациенти, лекувани с плацебо.

В проучването фаза 3 при педиатрични пациенти, на възраст от 1 до < 12 години (Ministone-2 (CP40563)), мутации PA/I38T/M/S, възникващи в хода на лечението, се установяват при 11 от 57 (19,3 %) участници, инфектирани с грип, в групата на лечение с балоксавир марбоксил.

В проучването фаза 3 при педиатрични пациенти на възраст < 1 година (Ministone-1 (CP40559)) PA/I38T и PA/T20K се откриват при 2 от 13 (15,4 %) участници, инфектирани с грип, лекувани с балоксавир марбоксил.

В проучването фаза 3 за профилактика след експозиция (Blockstone (1719T0834)) PA/I38T/M се откриват при 10 от 374 (2,7 %) участници, лекувани с балоксавир марбоксил. Субституции PA/I38 не се откриват при хората, лекувани с плацебо, с изключение на 2-ма души, получавали балоксавир марбоксил като спасително лекарство.

В проучването фаза 3b за предаване на грип в рамките на домакинството, мутации PA/I38M/N/T, възникващи в хода на лечението, се установяват при 15 от 208 индексни пациенти (index patients, IP), заразени с грип (7,2 %), в групата с балоксавир марбоксил.

Балоксавир е активен *in vitro* срещу вируси на грипа, които се считат резистентни на инхибиторите на невраминидаза, включително щамове със следните мутации: H274Y в A/H1N1, E119V и R292K в A/H3N2, R152K и D198E при вируси тип В, H274Y в A/H5N1, R292K в A/H7N9.

Клинични изпитвания

Лечение на неусложнен грип

Възрастни и пациенти в юношеска възраст

Capstone 1 (1601T0831) е рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово проучване фаза 3, проведено в Япония и САЩ, за оценка на ефикасността и безопасността на единична перорална доза балоксавир марбоксил таблетка в сравнение с плацебо и с озелтамивир при иначе здрави възрастни и пациенти в юношеска възраст (на възраст ≥ 12 години до ≤ 64 години) с неусложнен грип. Пациентите са рандомизирани да получават балоксавир марбоксил (пациенти с тегло 40 kg до < 80 kg получават 40 mg, а пациенти с тегло ≥ 80 kg получават 80 mg),

озелтамивир 75 mg два пъти дневно за 5 дни (само ако са на възраст ≥ 20 години) или плацебо. Прилагането на дозите е извършено в рамките на 48 часа от появата на симптомите.

Общо 1 436 пациенти (от които 118 на възраст ≥ 12 години до ≤ 17 години) са включени по време на грипния сезон в северното полукукло през 2016-2017 г. Преобладаващият щам на грипния вирус в това проучване е A/H3 подтип (84,8 % до 88,1 %), последван от В тип (8,3 % до 9,0 %) и A/H1N1pdm подтип (0,5 % до 3,0 %). Първичната крайна точка за ефикасност е времето до облекчаване на симптомите (кашлица, болки в гърлото, главоболие, назална конгестия, повишена температура или студени тръпки, мускулна или ставна болка и умора) (time to alleviation of symptoms, TTAS). Балоксавир марбоксил предизвиква статистически значимо намаление на TTAS в сравнение с плацебо (Таблица 4).

Таблица 4. Capstone 1: Време до облекчаване на симптомите (балоксавир марбоксил спрямо плацебо), ITT популация*

Време до облекчаване на симптомите (медиана [часове])			
Балоксавир марбоксил 40/80 mg (95 % CI) N=455	Плацебо (95 % CI) N=230	Разлика между балоксавир марбоксил и плацебо (95 % CI за разликата)	P-стойност
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

CI: доверителен интервал

*ITT: ITT популация с инфекция се състои от пациенти, които са получили изпитваното лекарство и са с потвърдена диагноза грип. Потвърденият грип е на база на резултатите от RT-PCR на Ден 1.

При сравнение на групата с балоксавир марбоксил с групата с озелтамивир не се установява статистически значима разлика в TTAS (съответно 53,5 ч спрямо 53,8 ч).

Медианата (95 % CI) на TTAS съответно за балоксавир марбоксил и плацебо е 49,3 (44,0, 53,1) и 82,1 (69,5, 92,9) часа за пациенти, симптомни за > 0 до ≤ 24 часа, и 66,2 (54,4, 74,7) и 79,4 (69,0, 91,1) часа за пациенти, симптомни за > 24 часа до ≤ 48 часа.

Медианата на времето до отзвучаване на повишената температура при пациентите, лекувани с балоксавир марбоксил, е 24,5 часа (95 % CI: 22,6; 26,6) в сравнение с 42,0 часа (95 % CI: 37,4; 44,6) при пациентите, получаващи плацебо. Не се отбелязва разлика в продължителността на повишената температура в групата с балоксавир марбоксил в сравнение с групата с озелтамивир.

Capstone 2 (1602T0832) е рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово проучване фаза 3, за оценка на ефикасността и безопасността на единична перорална доза балоксавир марбоксил таблетка в сравнение с плацебо и с озелтамивир при възрастни и пациенти в юношеска възраст (на възраст ≥ 12 години) с неусложнен грип, които имат поне един подлежащ фактор, предразполагащ към развитие на усложнения. Пациентите са рандомизирани да получат единична перорална доза балоксавир марбоксил (според теглото, както в Capstone 1), озелтамивир 75 mg два пъти дневно за 5 дни или плацебо. Прилагането на дозите е извършено в рамките на 48 часа от появата на симптомите.

От общо 2 184 пациенти 59 са на възраст ≥ 12 до ≤ 17 години, 446 са на възраст ≥ 65 до ≤ 74 години, 142 са на възраст ≥ 75 до ≤ 84 години и 14 са на възраст ≥ 85 години. Преобладаващите грипни вируси в това проучване са A/H3 подтип (46,9 % до 48,8 %) и грип В (38,3 % до 43,5 %). Първичната крайна точка за ефикасност е времето до подобряване на грипните симптоми (кашлица, болки в гърлото, главоболие, назална конгестия, повишена температура или студени тръпки, мускулна или ставна болка и умора) (TTIS). Балоксавир марбоксил предизвиква статистически значимо намаление на TTIS в сравнение с плацебо (Таблица 5).

Таблица 5. Capstone 2: Време до подобрение на симптомите на грипа (балоксавир марбоксил спрямо плацебо), ITTI популация

Време до подобрение на симптомите на грипа (медиана [часове])			
Балоксавир марбоксил 40/80 mg (95 % CI) N=385	Плацебо (95 % CI) N=385	Разлика между балоксавир марбоксил и плацебо (95 % CI за разликата)	P-стойност
73,2 (67,2; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

При сравнение на групата на балоксавир марбоксил с групата на озелтамивир не се установява статистически значима разлика в TTIS (съответно 73,2 ч спрямо 81,0 ч).

Медианата (95 % CI) на TTIS съответно за балоксавир марбоксил и плацебо е 68,6 (62,4, 78,8) и 99,1 (79,1, 112,6) часа за пациенти, които са симптомни за > 0 до ≤ 24 часа и 79,4 (67,9, 96,3) и 106,7 (92,7, 125,4) часа за пациенти, които са симптомни за > 24 до ≤ 48 часа.

При пациенти, инфектирани с вирус тип А/Н3, медианата на TTIS е по-кратка в групата с балоксавир марбоксил в сравнение с групата с плацебо, но не и в сравнение с групата с озелтамивир (вж. Таблица 6). В подгрупата пациенти, инфектирани с вирус тип В, медианата TTIS е по-малка в групата с балоксавир марбоксил в сравнение с групата и с плацебо, и с озелтамивир (вж. Таблица 6).

Таблица 6. Време до подобрение на симптомите според подтипа на грипния вирус, ITTI популация

Време до подобрение на симптомите (часове) Медиана [95 % CI]			
Вирус	Балоксавир марбоксил	Плацебо	Озелтамивир
А/Н3	75,4 [62,4; 91,6] N=180	100,4 [88,4; 113,4] N=185	68,2 [53,9; 81,0] N=190
В	74,6 [67,4; 90,2] N=166	100,6 [82,8; 115,8] N=167	101,6 [90,5; 114,9] N=148

Медианата на времето до отзвучаване на повишената температура е 30,8 часа (95 % CI: 28,2; 35,4) в групата с балоксавир марбоксил в сравнение с 50,7 часа (95 % CI: 44,6; 58,8) в групата с плацебо. Не са наблюдавани категорични разлики между групата с балоксавир марбоксил и групата с озелтамивир.

Общата честота на усложненията, свързани с грипа (смърт, хоспитализация, синусит, отит на средното ухо, бронхит и/или пневмония), е 2,8 % (11/388 пациенти) в групата с балоксавир марбоксил в сравнение с 10,4 % (40/386 пациенти) в групата с плацебо. По-ниската обща честота на усложненията, свързани с грипа, в групата с балоксавир марбоксил в сравнение с групата с плацебо, се дължи главно на по-ниската честота на бронхит (съответно 1,8 % спрямо 6,0 %) и синусит (съответно 0,3 % спрямо 2,1 %).

Педиатрични пациенти (на възраст 1 - < 12 години)

Ministone-2 (CP40563) е рандомизирано, двойнослепо, многоцентрово, активно-контролирано проучване за оценка на безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на единична

перорална доза гранули за перорална суспензия балоксавир марбоксил в сравнение с озелтамивир при иначе здрави педиатрични пациенти (на възраст от 1 до < 12 години) с грипоподобни симптоми.

Общо 173 пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 да получат единична перорална доза балоксавир марбоксил въз основа на телесното тегло (2 mg/kg при пациенти с тегло < 20 kg или 40 mg при пациенти с тегло ≥ 20 kg) или озелтамивир (доза въз основа на телесното тегло) в продължение на 5 дни. Пациентите са могли да получат парацетамол при необходимост. В проучването са включени пациенти с подлежащи фактори, предразполагащи към развитие на усложнения (14 % (25/173)). Преобладаващият щам грипен вирус в това проучване е подтип А/НЗ. Основната цел е да се сравни безопасността на единична доза балоксавир марбоксил с озелтамивир, прилаган два пъти дневно за 5 дни. Вторичната цел е да се сравни ефикасността на балоксавир марбоксил с озелтамивир въз основа на крайните точки за ефикасност, включващи време до облекчаване на признаците и симптомите на грипа (кашлица и назални симптоми, време до връщане към нормално здравословно състояние и активност, и продължителност на повишената температура).

Времето до облекчаване на признаците и симптомите на грипа е сравнимо между групата с балоксавир марбоксил (медиана 138,1 часа [95 % CI: 116,6, 163,2]) и групата с озелтамивир (медиана 150 часа [95 % CI: 115,0, 165,7]) (вж. Таблица 7).

Таблица 7. Време до облекчаване на признаците и симптомите на грипа, ITTI популация

Време до облекчаване на симптомите (медиана [часове])	
Балоксавир марбоксил (95 % CI) N=80	Озелтамивир (95 % CI) N=43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Медианата на продължителността на повишената температура е сравнима между групата с балоксавир марбоксил (41,2 часа [95 % CI: 24,5; 45,7]) и групата с озелтамивир (46,8 часа [95 % CI: 30,0; 53,5]).

Общата честота на усложненията, свързани с грипа (смърт, хоспитализация, пневмония, бронхит, синусит, отит на средното ухо, енцефалит/енцефалопатия, фебрилни гърчове, миозит), е 7,4 % (6/81 пациенти) в групата с балоксавир марбоксил и 7 % (3/43 пациенти) в групата с озелтамивир. Честотата на отит на средното ухо е 3,7 % (3/81 пациенти) в групата с балоксавир марбоксил и 4,7 % (2/43 пациенти) в групата с озелтамивир. Синусит, пневмония и бронхит са възникнали при по един пациент в групата с балоксавир марбоксил, а фебрилен гърч е възникнал при един пациент в групата с озелтамивир.

Педиатрични пациенти (на възраст < 1 година)

Ministone-1 (CP40559) е многоцентрово, открито проучване с едно рамо за оценка на безопасността, фармакокинетиката и ефикасността на единична перорална доза балоксавир марбоксил при педиатрични пациенти (на възраст < 1 година) с грипоподобни симптоми. Най-малкият включен пациент е на възраст 3 седмици. Екстраполацията за ефикасност на възраст до < 1 година се основава на съпоставяне с експозициите при възрастни и по-големи деца.

Общо 48 пациенти получават единична перорална доза балоксавир марбоксил в зависимост от телесното тегло и възрастта (2 mg/kg при пациенти ≥ 3 месеца (N=39), 1 mg/kg при пациенти ≥ 4 седмици до < 3 месеца (N=8) и 1 mg/kg при пациенти < 4 седмици (N=1)). Преобладаващият щам на грипния вирус в това проучване е подтип А/НЗ. Основната цел е да се оцени безопасността и ФК на единична перорална доза балоксавир марбоксил. Вторичната цел е да се оцени ефикасността на балоксавир марбоксил въз основа на крайните точки за ефикасност,

включващи време за облекчаване на признаците и симптомите на грип (кашлица и назални симптоми, време до връщане към нормално здравословно състояние и активност, и продължителност на повишената температура). Не са установени нови проблеми, свързани с безопасността.

Профилактика на грип след експозиция

Blockstone (1719T0834) е рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово проучване фаза 3, проведено при 749 пациенти в Япония за оценка на ефикасността и безопасността на единична перорална доза под формата на таблетка или единична доза под формата на гранули балоксавир марбоксил в сравнение с плацебо за профилактика на грип след експозиция. Участниците са членове на домакинството на индексни пациенти, инфектирани с грип.

Има 607 участници на възраст ≥ 12 години и 142 участници на 1 до < 12 години, които получават или балоксавир марбоксил, дозиран според теглото както в проучванията за лечение, или плацебо. По-голямата част от участниците (73,0 %) са включени в рамките на 24 часа от началото на симптомите при индексната група пациенти. Преобладаващите щамове на грипния вирус при индексните пациенти са A/H3 подтип (48,6 %) и A/H1N1pdm подтип (47,5 %), последвани от грип B (0,7 %).

Първичната крайна точка за ефикасност е процентът на лицата в домакинството, които са инфектирани с грипния вирус и имат повишена температура и най-малко един респираторен симптом в периода от Ден 1 до Ден 10.

Има статистически значимо намаление на процента на участниците с лабораторно потвърден клиничен грип от 13,6 % в групата с плацебо до 1,9 % в групата с балоксавир марбоксил (вж. Таблица 8).

Таблица 8. Процент участници с грипен вирус, повишена температура и най-малко един респираторен симптом (балоксавир спрямо плацебо)

Процент участници с грипен вирус, повишена температура и най-малко един респираторен симптом (%) mITT* популация			
Балоксавир марбоксил (95 % CI)	Плацебо (95 % CI)	Коригиран коефициент на риска (95 % CI)	P-стойност
N=374 1,9 (0,8; 3,8)	N=375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Процент лица ≥ 12 години с грипен вирус, повишена температура и най-малко един респираторен симптом (%)			
N=303 1,3 (0,4; 3,3)	N=304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Процент участници на 1 до < 12 години с грипен вирус, повишена температура и най-малко един респираторен симптом (%)			
N=71 4,2 (0,9; 11,9)	N=71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

* mITT: модифицирана ITT популация (modified intention-to-treat). mITT популацията включва всички рандомизирани участници, които са получили изпитваното лекарство и за които има налични данни за ефикасност след изходно ниво при членовете на домакинството на инфектирани с грип индексни пациенти. mITT популацията е анализирана като рандомизирани.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение балоксавир марбоксил се превръща в голяма степен в активния си метаболит балоксавир. Плазмената концентрация на балоксавир марбоксил е много ниска или под границата на количествено определение ($< 0,100 \text{ ng/ml}$).

Фармакокинетичните (ФК) параметри на балоксавир са охарактеризирани при здрави възрастни участници и при пациенти с грипоподобни симптоми. ФК на балоксавир е най-добре описана чрез популационен ФК модел с двукомпартиментен модел на разпределение с процеси на абсорбция и елиминиране от първи порядък, включително модел на сигмоид- $E_{\max}$ за количествено определяне на клирънса във връзка със съзряването с възрастта при кърмачета. Установено е, че телесното тегло и расата оказва значителен ефект върху ФК.

При възрастни след еднократно прилагане на балоксавир марбоксил при терапевтичните дози изчислената средна $AUC_{0-\infty}$ на балоксавир е съответно 9 580 и 4 750 ng.hr/ml , а изчислената средна $C_{\max}$ е 95,2 и 62,4 ng/ml при популацията от азиатски и различен от азиатски произход.

След еднократно перорално приложение на 80 mg балоксавир марбоксил времето до достигане на максимална плазмена концентрация ($T_{\max}$) е приблизително 4 часа на гладно. Абсолютната бионаличност на балоксавир след перорално прилагане на доза балоксавир марбоксил не е установена.

Ефект на храната

При проучване на ефектите на храната след приложение на балоксавир марбоксил при доза 40 mg при здрави доброволци максималната плазмена концентрация ($C_{\max}$) и площта под кривата концентрация-време ($AUC_{0-\infty}$) на балоксавир намаляват със съответно 48 % (геометрична средна стойност (CV %) 67,6 (40,0) спрямо 130 (24,1) ng/ml) и 36 % (геометрична средна стойност (SD) 4 540 (38,8) спрямо 7 090 (19,6) ng.hr/ml след хранене (с храна с приблизително 400 до 500 kcal, включително 150 kcal от мазнини), в сравнение с приема на гладно. $T_{\max}$ не се променя при наличие на храна. В клиничните проучвания не са наблюдавани клинично значими разлики в ефикасността, когато балоксавир е прилаган със или без храна.

Разпределение

В проучване *in vitro* свързването на балоксавир със серумните протеини при хора, предимно с албумин, е 92,9 % до 93,9 %. Привидният обем на разпределение на балоксавир по време на терминалната фаза на елиминиране (V_z/F) след еднократно перорално прилагане на доза балоксавир марбоксил е приблизително 1 180 литра при лица от бялата раса и 647 литра при участници от японски произход. Изчислените стойности на популационния ФК параметър са съответно 260 l за привидния периферен обем (V_p/F) и 489 l и 735 l за привидния централен обем на разпределение (V_c/F) при популацията от азиатски и различен от азиатски произход.

Биотрансформация

Балоксавир се метаболизира предимно от UGT1A3 до образуване на глюкуронид, с незначително участие на CYP3A4 до образуване на сулфоксид.

Проучвания на взаимодействията от типа „лекарство-лекарство“

Въз основа на проучвания *in vitro* и *in vivo* на взаимодействията от типа „лекарство-лекарство“ (drug-drug interaction, DDI), не се очаква балоксавир марбоксил и балоксавир да инхибират изоензимите от семействата CYP или UGT, или да предизвикат значима индукция на CYP ензимите.

Въз основа на *in vitro* проучвания за транспортери и *in vivo* проучвания на DDI не се очаква значимо фармакокинетично взаимодействие между балокасавир марбоксил или балокасавир и лекарства, които са субстрати на следните транспортери: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 или MATE2K.

Екскреция

След еднократно перорално приложение на 40 mg [¹⁴C]-белязан балокасавир марбоксил процентът от общата радиоактивност, екскретирана във фекалиите, е 80,1% от приложената доза, като в урината се откриват 14,7 % (3,3 % и 48,7 % от приложената доза се екскретира като балокасавир съответно в урината и фекалиите).

Елиминиране

При популационните ФК анализи изчисленият привиден перорален клирънс (CL/F) е съответно 5,47 и 11,02 l/h за балокасавир при популацията от азиатски и различен от азиатски произход.

Привидният терминален полуживот на елиминиране ($t_{1/2,z}$) на балокасавир след еднократно перорално прилагане на доза балокасавир марбоксил е 79,1; 50,3 и 29,4 часа съответно при възрастни, юноши и педиатрични участници от бялата раса. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ привидният перорален клирънс на балокасавир (CL/F) и привидният обем на разпределение за централния компартимент (V_c/F) се повишават с телесно тегло с различни експоненти, следователно полуживотът е по-кратък при пациенти с по-ниско телесно тегло (т.е. по-кратък $t_{1/2}$ при педиатрични пациенти в сравнение с възрастни (вж. Таблица 9 и подраздел „Раса“ по-долу).

Таблица 9. Полуживот на балокасавир по възраст и раса

	< 12 години		≥ 12 години	
	Различни от азиатци	Азиатци	Различни от азиатци	Азиатци
$t_{1/2}$ (h) средно (SD)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

Линейност/нелинейност

След еднократно перорално приложение на балокасавир марбоксил балокасавир показва линейна фармакокинетика в рамките на дозовите граници от 6 mg до 80 mg.

Специални популации

Телесно тегло

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ е установено, че телесното тегло представлява значима ковариата за фармакокинетиката на балокасавир, независимо от възрастта. Препоръките за дозиране на балокасавир марбоксил се основават на телесното тегло както при възрастни, така и при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Пол

В един популационен фармакокинетичен анализ не се установява клинично значим ефект на пола върху фармакокинетиката на балокасавир. Не е необходима корекция на дозата въз основа на пола.

Раса

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, освен телесното тегло, расата е независима от възрастта ковариата на CL/F и Vc/F на балоксавир. Не е необходима обаче корекция на дозата на балоксавир марбоксил въз основа на расата.

Възраст

В един популационен фармакокинетичен анализ, при който са използвани плазмени концентрации на балоксавир от клиничните проучвания при участници на възраст от 1 до 85 години, възрастта не се установява като значима ковариата за фармакокинетиката на балоксавир. В популационен ФК анализ, включващ 57 педиатрични пациенти на възраст под 1 година, възрастта оказва значително влияние върху CL/F на балоксавир. Изчислен е полуживот във връзка със съзряването 38,3 седмици. Не се налага обаче коригиране на дозата на балоксавир марбоксил в зависимост от възрастта.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните данни за балоксавир са събрани при пациенти на възраст 3 седмици до < 12 години. Схемата на прилагане, коригирана според телесното тегло (2 mg/kg до 20 kg и 40 mg при ≥ 20 kg), води до експозиции на балоксавир, подобни на тези при терапевтичните дози балоксавир марбоксил при възрастни (40 mg за възрастни пациенти < 80 kg и 80 mg за възрастни пациенти ≥ 80 kg), както при популацията от азиатски произход, така и при различен от азиатски произход (вж. Таблица 10).

Таблица 10. Средни (5^{та} – 95^{та} персентил) фармакокинетични параметри на балоксавир при пациенти, които не са от азиатски произход, на възраст на и над 3 седмици, получаващи единична перорална доза балоксавир марбоксил

Възрастова група	Група според дозата*	N	AUC _{0-inf} (ng.hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
22 - < 28 дни	1 mg/kg**	1	2640 [NA,NA]***	66,9 [NA,NA]	8,71 [NA,NA]	5 [NA,NA]	23,4 [NA,NA]
28 дни - < 3 месеца	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 месеца - < 1 година	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 години	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 години	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 години	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]

Възрастова група	Група според дозата*	N	AUC _{0-inf} (ng.hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
	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 години и по-големи	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]

* Групите според дозите се основават на телесното тегло: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg - < 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

** За възрастовите категории, за които няма ФК наблюдения при препоръчителната доза балоксавир марбоксил, на база на популационното ФК- моделиране се прогнозира, че доза от 2 mg/kg при деца на възраст 22 дни до 3 месеца води до подобна експозиция като при възрастните и по-големите деца.

***NA: Неприложимо

Фармакокинетиката на балоксавир при педиатрични пациенти на възраст < 3 седмици не е установена.

Старческа възраст

Фармакокинетичните данни, събрани при 181 пациенти на възраст ≥ 65 години, показват, че експозицията на балоксавир в плазмата е подобна при пациенти на възраст ≥ 12 до 64 години.

Чернодробно увреждане

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на балоксавир при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (клас А или В по Child-Pugh) в сравнение със здрави контроли с нормална чернодробна функция.

Фармакокинетиката при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане не е оценявана (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Ефектите на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на балоксавир марбоксил или на балоксавир не са оценявани. Не се очаква бъбречното увреждане да промени елиминирането на балоксавир марбоксил или балоксавир.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучванията за остра токсичност и токсичност при многократно прилагане.

Удължаване на РТ и на АРТТ е наблюдавано при плъхове при експозиции, най-малко еквивалентни на експозицията при хора, въз основа на AUC_{0-24hr} при определени експериментални условия, напр. на гладно или в случай, когато храната е автоклавирана или подложена на радиационно лъчение, което води до условия на намаление или дефицит на витамин К. Тези ефекти не се наблюдават в проучвания при маймуни с продължителност до 4 седмици при най-високите проучвани дози, еквивалентни на 8-кратна експозиция при хора, въз основа на AUC_{0-24hr}. Те имат ограничена клинична значимост.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с балоксавир марбоксил.

Предлекарството балоксавир марбоксил и неговата активна форма балоксавир не се смятат за генотоксични, тъй като резултатите от бактериален тест за обратни мутации и микронуклеарен тест в култивирани клетки от бозайници са отрицателни, както е отрицателен и резултатът при микронуклеарния тест при гризачи *in vivo* с балоксавир марбоксил.

Балоксавир марбоксил не оказва ефекти върху фертилитета, когато се прилага перорално на мъжки и женски плъхове в дози, осигуряващи експозиция, еквивалентна на 5 пъти експозицията при хора въз основа на AUC_{0-24hr} .

Балоксавир марбоксил не предизвиква малформации при плъхове или зайци.

Проучването за ембрио-феталното развитие приа плъхове при перорално приложение на балоксавир марбоксил ежедневно от ден 6 до 17 на гестацията не показва признаци на майчина или фетална токсичност до най-високата тествана доза, осигуряваща експозиция, еквивалентна на 5 пъти експозицията при хора въз основа на AUC_{0-24hr} .

При зайци доза, осигуряваща експозиция, еквивалентна на 14 пъти експозицията при хора въз основа на AUC_{0-24hr} след MHRD, предизвиква майчина токсичност, довела до аборти и значително повишена честота на фетуси със скелетни вариации (цервикално ребро). Скелетните вариации са резорбирани по време на процеса на растеж на съседен цервикален прешлен. Доза, осигуряваща експозиция, еквивалентна на 6 пъти експозицията при хора въз основа на AUC_{0-24hr} при зайци, е без нежелани ефекти.

Пре- и постнатално проучване при плъхове не показва свързани с балоксавир марбоксил неблагоприятни находки при майките и малките до най-високата изследвана доза, осигуряваща експозиция, еквивалентна на 5 пъти експозицията при хора въз основа на AUC_{0-24hr} .

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Силициев диоксид , колоиден безводен (E551)
Хипромелоза (E464)
Малтитол (E965)
Манитол (E421)
Повидон (K25) (E1201)
Натриев хлорид
Аромат на ягода (включващ пропиленгликол)
Сукралоза (E955)
Талк (E553b)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Xofluz 10 mg, 30 mg и 40 mg гранули се доставят в сашета от ламинирано фолио (полиетилен терефталат/алуминий/полиетилен) в картонени опаковки.

Всяка картонена опаковка съдържа 1 (30 mg или 40 mg) или 2 (10 mg) сашета.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Избягвайте контакт с кожата.

Гранулите Xofluz трябва да се приемат/дават веднага след смесване с питейна вода.

Приготвяне на пероралната суспензия, 2 mg/ml (за пациенти с тегло < 9 kg)

Приготвянето и приложението трябва да се извършват от медицинския специалист.

За приготвянето и приложението е за предпочитане да се използват стъклена бутилка (напр. 50 ml), подходящ адаптер, който се поставя на бутилката чрез притискане, и спринцовка.

1. За дозата от 2 mg/kg използвайте само 40 mg гранули в саше.
2. Потупайте сашето, за да се уверите, че гранулите са в единия край на сашето.
3. Отворете сашето и добавете гранулите в бутилката. Леко потупайте сашето, за да се уверите, че всички гранули са изсипани.
4. Реконституирайте гранулите с отмерени 18,5 ml питейна вода.
5. Не разклащайте бутилката.
6. Леко завъртете суспензията, за да се осигури равномерно суспендиране на гранулите.
7. Измерете правилния обем от суспензията, като използвате спринцовка за перорални форми (за перорално приложение) или ентéralна спринцовка (за ентéralно приложение) и приложете незабавно. Трябва да се приложи 1 ml на kg (телесно тегло) от суспензията, напр. дете с тегло 8 kg трябва да получи 8 ml от суспензията. Изхвърлете суспензията, ако не се използва в рамките на 10 часа след приготвянето.

След като суспензията е приготвена за прилагане и правилният обем е приложен, тя не може да се използва отново. Останалото количество суспензия трябва да се изхвърли и това трябва да се направи в съответствие с местните изисквания.

Приготвяне на гранулите (за пациенти с тегло ≥ 9 kg)

Приготвяне и приложение, които трябва да се извършат от пациента или полагащото грижи лице.

1. Потупайте сашето, за да се уверите, че гранулите са от едната страна на сашето. В зависимост от дозата може да са необходими две сашета (вж. Таблица 1).
 - 1а. За доза от 20 mg се използват две сашета с 10 mg, както е указано по-долу. Приемайте сашетата заедно.
 - 1б. За доза от 80 mg се използват две сашета с 40 mg. Приемайте сашетата поотделно. Следвайте стъпки 2 – 8, за да приемете първото саше, а след това повторете стъпки 2 – 8, за да приемете второто саше.
2. Отворете сашето(ата) и добавете гранулите в чашка, съдържаща малко количество питейна вода (т.е. 1 супена лъжица, приблизително 15 - 20 ml).
3. Потупайте сашето(ата), за да се уверите, че всички гранули са изсипани.
4. Въртете леко чашката в продължение на 1 минута или до пълно диспергиране на гранулите.
5. Изпийте веднага.
6. Напълнете отново чашката с приблизително 15 - 20 ml питейна вода и с въртеливи движения съберете, ако има останали гранули.

7. Изпийте веднага.
8. Повторете стъпки 6 и 7 още един път, ако в чашката все още има останали гранули.

Вижте Указания за употреба, включени в картонената опаковка, за да получите пълна информация относно приготвянето и приложението на Hofluza гранули.

Проверете указанията на производителя относно размера и другите параметри на сондата за ентéralно хранене.

За да приложите чрез сонда за ентéralно хранене, изтеглете гранулите, смесени с вода, с ентéralна спринцовка. Промийте с 1 ml вода преди и след ентéralно приложение.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 07 януари 2021 г.
Дата на последно подновяване: 17 ноември 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xofluza 20 mg филмирани таблетки
балоксавир марбоксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg балоксавир марбоксил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

2 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение
Приемете и двете таблетки като една доза

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1500/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

xofluza 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xofluza 20 mg филмирани таблетки
балоксавир марбоксил

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Roche Registration GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xofluza 40 mg филмирани таблетки
балоксавир марбоксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg балоксавир марбоксил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

2 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение
Приемете и двете таблетки като една доза

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1500/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

xofluza 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЙ ПРОДУКТ

Xofluza 40 mg филмирани таблетки
балоксавир марбоксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg балоксавир марбоксил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 филмирана таблетка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1500/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

xofluza 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xofluza 40 mg филмирани таблетки
балоксавир марбоксил

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Roche Registration GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xofluza 80 mg филмирани таблетки

балоксавир марбоксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg балоксавир марбоксил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 филмирана таблетка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1500/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

xofluza 80 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xofluza 80 mg филмирани таблетки
балоксавир марбоксил

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Roche Registration GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xofluza 2 mg/ml гранули за перорална суспензия
балоксавир марбоксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 бутилка съдържа 40 mg балоксавир марбоксил.
Всеки ml перорална суспензия съдържа 2 mg балоксавир марбоксил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също натрий и малтитол.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули за перорална суспензия

1 бутилка

Съдържа също: 1 мерителна чашка, 1 адаптер за бутилката, който се поставя чрез притискане,
2 спринцовки за перорални форми (3 ml и 10 ml)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
За перорално или ентерално приложение след смесване

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да се избягва контакт с кожата

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага

След смесване: Не разклащайте. Да не се съхранява над 30°C и да се използва до 10 часа

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете суспензията, ако не се приложи в рамките на 10 часа от момента на смесване

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1500/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

xofluza 2 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xofluza 2 mg/ml гранули за перорална суспензия
балоксавир марбоксил

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
За перорално и ентерално приложение след смесване

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Да се изхвърли след (чч:мм)

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Съдържа 40 mg балоксавир марбоксил

6. ДРУГО

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

След смесване: Не разклащайте. Да не се съхранява над 30°C и да се използва в рамките на 10 часа

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xofluza 10 mg гранули в саше
балоксавир марбоксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 саше съдържа 10 mg балоксавир марбоксил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също малтитол.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули в саше
2 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
За перорално или ентерално приложение след смесване с вода

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Дръжте гранулитите (и течността след смесване) далече от кожата си.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1500/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

xofluza 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хофлуза 10 mg гранули в саше
балоксавир марбоксил
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хофлуза 30 mg гранули в саше
балоксавир марбоксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 саше съдържа 30 mg балоксавир марбоксил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също малтитол.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули в саше
1 саше

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
За перорално или ентерално приложение след смесване с вода

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Дръжте гранулите (и течността след смесване) далече от кожата си.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1500/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

xofluza 30 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хофлуза 30 mg гранули в саше
балоксавир марбоксил
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хофлуза 40 mg гранули в саше
балоксавир марбоксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 саше съдържа 40 mg балоксавир марбоксил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също натрий и малтитол.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули в саше
1 саше

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
За перорално или ентерално приложение след смесване с вода

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Дръжте гранулите (и течността след смесване) далече от кожата си.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1500/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

xofluza 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xofluza 40 mg гранули в саше
балоксавир марбоксил
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Xofluza 20 mg филмирани таблетки
Xofluza 40 mg филмирани таблетки
балоксавир марбоксил (baloxavir marboxil)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Xofluza и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xofluza
3. Как да приемате Xofluza
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xofluza
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xofluza и за какво се използва

Какво представлява Xofluza

Xofluza съдържа балоксавир марбоксил. Това е вид противовирусно лекарство, наречено „кан-зависим инхибитор на ендонуклеазата“.

Xofluza се използва за лечение и предотвратяване на грип. Това лекарство спира разпространението на вируса на грипа в организма и помага за скъсяване на времето за възстановяване от симптомите на грипа.

За какво се използва Xofluza

- Xofluza се използва за лечение на грип при пациенти на възраст 3 седмици и по-големи, които имат симптоми на грип в продължение на по-малко от 48 часа.
- Xofluza се използва за профилактика на грип при лица на възраст 3 седмици и по-големи, които са били в близък контакт с някого, за когото е известно или се подозира, че има грип.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xofluza

Не приемайте Xofluza:

- ако сте алергични към балоксавир марбоксил или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Xofluza.

Кърмачета и деца

Не давайте това лекарство на деца под 3-седмична възраст. Това е така, защото ефектите на Xofluza в тази възрастова група не са известни.

Други лекарства и Xofluza

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не приемайте Xofluza с:

- лаксативи, антиациди или перорални хранителни добавки, съдържащи желязо, цинк, селен, калций или магнезий

Изброените по-горе лекарства могат да намалят ефекта на Xofluza.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, като предпазна мярка е за предпочитане да избягвате употребата на Xofluza. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Няма вероятност Xofluza да промени способността Ви за шофиране и работа с машини.

Xofluza съдържа лактоза

Xofluza съдържа лактоза (вид захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да приемете това лекарство.

Xofluza съдържа натрий

Това лекарство съдържа по малко от 1 mmol (23 mg) натрий на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Xofluza

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Кога да приемате Xofluza

За лечение на грип приемайте Xofluza като единична доза възможно най-скоро в рамките на 48 часа от появата на симптомите на грип.

За профилактика на грип приемайте Xofluza като единична доза възможно най-скоро в рамките на 48 часа след контакт с инфектиран човек.

Колко Xofluza да приемате

Дозата Xofluza зависи от Вашето тегло. Вашият лекар или фармацевт ще Ви кажат колко да приемате.

Вашето тегло	Доза Xofluza
< 20 kg	Прочетете листовката на Xofluza гранули за перорална суспензия.
≥ 20 kg до < 80 kg	Единична доза 40 mg, приета като - 2 таблетки x 20 mg
80 kg или повече	Единична доза 80 mg, приета като - 2 таблетки x 40 mg

Xofluza може да се приема със и без храна (т.е. или на гладно, или след хранене). Приемайте всички таблетки с малко вода.

Ако сте приели повече от необходимата доза Xofluza

Ако случайно приемете повече от необходимата доза от това лекарство, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Xofluza

Ако забравите да приемете част от дозата си или цялата си доза, приемете я възможно най-скоро.

За лечение на грип Xofluza трябва да се приеме в рамките на 48 часа от появата на симптомите на грип.

За профилактика на грип Xofluza трябва да се приема в рамките на 48 часа след близък контакт с някой, за когото е установено или се подозира, че има грип.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възрастни, юноши и деца

Потърсете медицинска помощ незабавно, ако получите някои от следните сериозни нежелани реакции:

- Тежка алергична реакция (анафилаксия) с признаци като подуване на лицето или кожата, сърбящи обриви, ниско кръвно налягане и затруднено дишане

Честотата на тези нежелани реакции не може да се определи от наличните данни.

Други възможни нежелани реакции:

Следните нежелани реакции са **чести** (може да засегнат до 1 на всеки 10 пациенти):

- Диария и повръщане

Следната нежелана реакция е **нечеста** (може да засегне до 1 на всеки 100 пациенти):

- Сърбящ обрив

Следната нежелана реакция е с **неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- Ишемичен колит (възпаление на дебелото черво поради намален приток на кръв)

Деца (3 седмици до < 12 години)

Следните нежелани реакции са **чести** (може да засегнат до 1 на всеки 10 пациенти)

- Диария, обрив и повръщане

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Xofluza

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xofluza

- Активното вещество е балоксавир марбоксил.
- Всяка филмирана таблетка по 20 mg съдържа 20 mg балоксавир марбоксил. Всяка филмирана таблетка по 40 mg съдържа 40 mg балоксавир марбоксил.
- Другите съставки са лактоза монохидрат (вижте точка 2 „Xofluza съдържа лактоза“), кроскармелоза натрий ((E468) (вижте точка 2 „Xofluza съдържа натрий“)), повидон (K25) (E1201), микрокристална целулоза (E460), натриев стеарил фумарат в ядрото на таблетката, и хипромелоза (E464), талк (E553b) и титанов диоксид (E171) във филмовото покритие.

Как изглежда Xofluza и какво съдържа опаковката

Xofluza 20 mg таблетки са бели до светложълти филмирани таблетки с продълговата форма, с обозначение „Ⓢ 772“ от едната страна и „20“ от другата страна.

Xofluza 20 mg филмирани таблетки са налични в блистери с 2 таблетки.

Xofluza 40 mg таблетки са бели до светложълти филмирани таблетки с продълговата форма, с обозначение „BXM40“ от едната страна.

Xofluza 40 mg филмирани таблетки са налични в блистери с 2 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента

Xofluza 40 mg филмирани таблетки

Xofluza 80 mg филмирани таблетки

балоксавир марбоксил (baloxavir marboxil)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Xofluza и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xofluza
3. Как да приемате Xofluza
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xofluza
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xofluza и за какво се използва

Какво представлява Xofluza

Xofluza съдържа балоксавир марбоксил. Това е вид противовирусно лекарство, наречено „кан-зависим инхибитор на ендонуклеазата“.

Xofluza се използва за лечение и предотвратяване на грип. Това лекарство спира разпространението на вируса на грипа в организма и помага за скъсяване на времето за възстановяване от симптомите на грипа.

За какво се използва Xofluza

- Xofluza се използва за лечение на грип при пациенти на възраст 3 седмици и по-големи, които имат симптоми на грип в продължение на по-малко от 48 часа.
- Xofluza се използва за профилактика на грип при лица на възраст 3 седмици и по-големи, които са били в близък контакт с някого, за когото е известно или се подозира, че има грип.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xofluza

Не приемайте Xofluza:

- ако сте алергични към балоксавир марбоксил или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Xofluza.

Кърмачета и деца

Не давайте това лекарство на деца под 3-седмична възраст. Това е така, защото ефектите на Xofluza в тази възрастова група не са известни.

Други лекарства и Xofluza

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не приемайте Xofluza с:

- лаксативи, антиациди или перорални хранителни добавки, съдържащи желязо, цинк, селен, калций или магнезий

Изброените по-горе лекарства могат да намалят ефекта на Xofluza.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, като предпазна мярка е за предпочитане да избягвате употребата на Xofluza. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Няма вероятност Xofluza да промени способността Ви за шофиране и работа с машини.

Xofluza съдържа лактоза

Xofluza съдържа лактоза (вид захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да приемете това лекарство.

Xofluza съдържа натрий

Това лекарство съдържа по малко от 1 mmol (23 mg) натрий на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Xofluza

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Кога да приемате Xofluza

За лечение на грип приемайте Xofluza като единична доза възможно най-скоро в рамките на 48 часа от появата на симптомите на грип.

За профилактика на грип приемайте Xofluza като единична доза възможно най-скоро в рамките на 48 часа след контакт с инфектиран човек.

Колко Xofluza да приемате

Дозата Xofluza зависи от Вашето тегло. Вашият лекар или фармацевт ще Ви кажат колко да приемате.

Вашето тегло	Доза Xofluza
< 20 kg	Прочетете листовката на Xofluza гранули за перорална суспензия.
≥ 20 kg до < 80 kg	Единична доза 40 mg, приета като - 1 таблетка x 40 mg
80 kg или повече	Единична доза 80 mg, приета като - 1 таблетка x 80 mg

Xofluza може да се приема със и без храна (т.е. или на гладно, или след хранене). Приемайте всички таблетки с малко вода.

Ако сте приели повече от необходимата доза Xofluza

Ако случайно приемете повече от необходимата доза от това лекарство, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Xofluza

Ако забравите да приемете дозата си, приемете я възможно най-скоро.

За лечение на грип Xofluza трябва да се приеме в рамките на 48 часа от появата на симптомите на грип.

За профилактика на грип Xofluza трябва да се приема в рамките на 48 часа след близък контакт с някой, за когото е установено или се подозира, че има грип.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възрастни, юноши и деца

Потърсете медицинска помощ незабавно, ако получите някои от следните сериозни нежелани реакции:

- Тежка алергична реакция (анафилаксия) с признаци като подуване на лицето или кожата, сърбящи обриви, ниско кръвно налягане и затруднено дишане

Честотата на тези нежелани реакции не може да се определи от наличните данни.

Други възможни нежелани реакции:

Следните нежелани реакции са **чести** (може да засегнат до 1 на всеки 10 пациенти):

- Диария и повръщане

Следната нежелана реакция е **нечеста** (може да засегне до 1 на всеки 100 пациенти):

- Сърбящ обрив

Следната нежелана реакция е с **неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- Ишемичен колит (възпаление на дебелото черво поради намален приток на кръв)

Деца (3 седмици до < 12 години)

Следните нежелани реакции са **чести** (може да засегнат до 1 на всеки 10 пациенти)

- Диария, обрив и повръщане

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Xofluza

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xofluza

- Активното вещество е балоксавир марбоксил.
- Всяка филмирана таблетка по 40 mg съдържа 40 mg балоксавир марбоксил. Всяка филмирана таблетка по 80 mg съдържа 80 mg балоксавир марбоксил.
- Другите съставки са лактоза монохидрат (вижте точка 2 „Xofluza съдържа лактоза“), кроскармелоза натрий ((E468) (вижте точка 2 „Xofluza съдържа натрий“)), повидон (K25) (E1201), микрокристална целулоза (E460), натриев стеарил фумарат в ядрото на таблетката, и хипромелоза (E464), талк (E553b) и титанов диоксид (E171) във филмовото покритие.

Как изглежда Xofluza и какво съдържа опаковката

Xofluza 40 mg таблетки са бели до светложълти филмирани таблетки с продълговата форма, с обозначение „ВХМ40“ от едната страна.

Xofluza 40 mg филмирани таблетки са налични в блистери с 1 таблетка.

Xofluza 80 mg таблетки са бели до светложълти филмирани таблетки с продълговата форма, с обозначение „ВХМ40“ от едната страна.

Xofluza 80 mg филмирани таблетки са налични в блистери с 1 таблетка.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента

Xofluza 2 mg/ml гранули за перорална суспензия балоксавир марбоксил (baloxavir marboxil)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Информацията в тази листовка е за Вас или за някого, за когото се грижите – но в листовката казваме „Вие“.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Xofluza и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xofluza
3. Как да приемате Xofluza
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xofluza
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xofluza и за какво се използва

Какво представлява Xofluza

Xofluza съдържа балоксавир марбоксил. Това е вид противовирусно лекарство, наречено „кап-зависим инхибитор на ендонуклеазата“.

Xofluza се използва за лечение и предотвратяване на грип. Това лекарство спира разпространението на вируса на грипа в организма и помага за скъсяване на времето за възстановяване от симптомите на грипа.

За какво се използва Xofluza

- Xofluza се използва за лечение на грип при пациенти на възраст 3 седмици и по-големи, които имат симптоми на грип в продължение на по-малко от 48 часа.
- Xofluza се използва за профилактика на грип при лица на възраст 3 седмици и по-големи, които са били в близък контакт с някого, за когото е известно или се подозира, че има грип.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xofluza

Не приемайте Xofluza:

- ако сте алергични към балоксавир марбоксил или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Xofluza.

Кърмачета и деца

Не давайте това лекарство на деца под 3-седмична възраст. Това е така, защото ефектите на Xofluza в тази възрастова група не са известни.

Други лекарства и Xofluza

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не приемайте Xofluza с:

- лаксативи, антиациди или перорални хранителни добавки, съдържащи желязо, цинк, селен, калций или магнезий

Изброените по-горе лекарства могат да намалят ефекта на Xofluza.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, като предпазна мярка за предпочитане е да избягвате употребата на Xofluza. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Няма вероятност Xofluza да промени способността Ви за шофиране и работа с машини.

Xofluza съдържа натрий

Това лекарство съдържа 23,6 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки от 20 ml перорална суспензия. Това количество е еквивалентно на 1,2 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий.

Xofluza съдържа малтитол

Това лекарство съдържа 700 mg малтитол във всеки от 20 ml перорална суспензия. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

3. Как да приемате Xofluza

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Избягвайте контакт с кожата.

Кога да приемате Xofluza

За лечение на грип приемайте Xofluza като единична доза възможно най-скоро в рамките на 48 часа от появата на симптомите на грип.

За профилактика на грип приемайте Xofluza като единична доза възможно най-скоро в рамките на 48 часа след контакт с инфектиран човек.

Колко Xofluza да приемате

Дозата Xofluza зависи от Вашето тегло. Вашият лекар или фармацевт ще Ви кажат колко да приемате.

Телесно тегло на пациента	Обем от пероралната суспензия след смесване
До 20 kg	1 ml на kg (телесно тегло)
20 kg до < 80 kg	20 ml (от една бутилка)
80 kg и повече	40 ml (от две бутилки)

Xofluza може да се приема със или без храна (т.е. или на гладно, или след хранене). Гранулите за перорална суспензия и готовата перорална суспензия не трябва да се смесват с храна. Всяко смесване, което не е в съответствие с препоръките, е отговорност на медицинския специалист или на потребителя.

Xofluza може да се прилага чрез сонда за хранене. Спазвайте указанията на Вашия лекар и/или на фармацевта за прилагане на Xofluza през сонда за хранене.

Ако сте приели повече от необходимата доза Xofluza

Ако случайно сте приели повече от необходимата доза от това лекарство, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Xofluza

Ако сте забравили да приемете част или цялата доза, приемете я възможно най-скоро. Ако гранулите вече са смесени, приемете дозата в рамките на 10 часа след приготвянето на готовата суспензия.

За лечение на грип Xofluza трябва да се приеме в рамките на 48 часа от появата на симптомите на грип.

За профилактика на грип Xofluza трябва да се приеме в рамките на 48 часа след близък контакт с някой, за когото е установено или се подозира, че има грип.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възрастни, юноши и деца

Потърсете медицинска помощ незабавно, ако получите някои от следните сериозни нежелани реакции:

- Тежка алергична реакция (анафилаксия) с признаци като подуване на лицето или кожата, сърбящи обриви, ниско кръвно налягане и затруднено дишане.

Честотата на тези нежелани реакции не може да се определи от наличните данни.

Други възможни нежелани реакции:

Следните нежелани реакции са **чести** (може да засегнат до 1 на всеки 10 пациенти):

- Диария и повръщане

Следната нежелана реакция е **нечеста** (може да засегне до 1 на всеки 100 пациенти):

- Сърбящ обрив

Следната нежелана реакция е **с неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- Ишемичен колит (възпаление на дебелото черво поради намален приток на кръв)

Деца (3 седмици до < 12 години)

Следните нежелани реакции са **чести** (може да засегнат до 1 на всеки 10 пациенти)

- Диария, обрив и повръщане

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Xofluza

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след ЕХР“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Преди свесване: Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

След смесване: Да не се съхранява над 30°C и да се използва до 10 часа.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xofluza

- Активното вещество е балоксавир марбоксил.
- Всяка бутилка с гранули за перорална суспензия съдържа 40 mg балоксавир марбоксил.
- Другите съставки са колоиден безводен силициев диоксид (E551), хипромелоза (E464), малтитол ((E965), вижте точка 2 „Xofluza съдържа малтитол“), манитол (E421), повидон (K25) (E1201), натриев хлорид (вижте точка 2 „Xofluza съдържа натрий“), аромат на ягода (включващ пропиленгликол), сукралоза (E955) и талк (E553b).

Как изглежда Xofluza и какво съдържа опаковката

- Xofluza гранули са бели до светложълти.
- Xofluza 2 mg/ml гранули за перорална суспензия се предлагат в тъмна бутилка с бяла, защитена от деца и защитена от отваряне капачка на винт, съдържаща 40 mg гранули за смесване с 20 ml вода.
- Всяка опаковка съдържа 1 бутилка, 1 адаптер за бутилката, който се поставя чрез притискане (и помага за изтегляне на приготвената Xofluza перорална суспензия в спринцовката), 1 мерителна чашка (за отмерване на 20 ml питейна вода), 1 спринцовка за перорални форми с обем 3 ml и 1 спринцовка за перорални форми с обем 10 ml (за даване на правилното количество лекарство през устата). На всяка спринцовка за перорални форми са маркирани милилитрите (ml) (вижте фигурите в „Указания за употреба“).

За подробна информация относно приготвянето на пероралната суспензия и отмерването и приемането или даването на лекарството прочетете „Указанията за употреба“.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf.: +45 - 36 39 99 99

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

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

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Указания за употреба

Xofluza 2 mg/ml гранули за перорална суспензия

балоксавир марбоксил



Прочетете от начало до край тези Указания за употреба, преди да смесите (реконституирате) и/или да дадете Xofluza.

Помолете Вашия лекар и/или фармацевт да Ви покаже как да използвате Xofluza.

Информацията в тези указания е предназначена за Вас или за някой, за когото се грижите, но в тях казваме „Вие“.

Съхранение

- Преди смесване: Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.
- След смесване: Да не се съхранява над 30 °C и да се използва в рамките на 10 часа.
- Ако Xofluza е бил изложен на температура, по-висока от препоръчителната, продуктът трябва да се изхвърли (вижте *Стъпка 15*).
- Винаги съхранявайте Xofluza на място, недостъпно за деца.

Важна информация

- Измийте ръцете си преди и след приложението на Xofluza.
 - Ако Xofluza суспензия попадне върху кожата Ви или върху някаква повърхност, измийте със сапун и вода.
 - Преди употреба проверете датата на изтичане на срока на годност и дали продуктът е със запазена цялост.
Ако сте получили Xofluza като суспензия, проверете времето на нейното смесване и използвайте веднага или в рамките на 10 часа след смесването.
 - Xofluza може да се приложи през сонда за хранене. Спазвайте указанията на Вашия лекар или на фармацевта относно приложението на Xofluza през сонда за хранене.
- × **Не** разклащайте Xofluza.

Дозироване на Xofluza

- Приложението на Xofluza е различно в зависимост от теглото на пациента. Вижте таблицата в *Стъпка 17* за правилната доза. Ако все още не сте сигурни, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
 - Xofluza перорална суспензия се приема еднократно като единична доза. **Дайте Xofluza веднага след смесването.** Ако не е възможно да се приложи веднага, да се използва в рамките на 10 часа от смесването.
 - След приложение неизползваното количество трябва да се изхвърли.
- × **Не** предоставяйте останалото количество Xofluza перорална суспензия на друг човек.

ЕТАП 1: ПРЕДИ ДА ЗАПОЧНЕТЕ

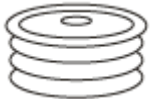
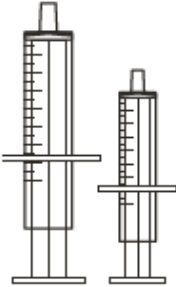
Проверете формата на лекарството

1. Проверете дали фармацевтът вече не е смесил Xofluza.
2. Преди употреба проверете датата на изтичане на срока на годност и дали продуктът е със запазена цялост.

Условия на съхранение

- Гранули за перорална суспензия (преди смесване с вода):
 - × Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.
- Смесена перорална суспензия:
 - Използвайте веднага след смесване с вода. Ако незабавното приложение не е възможно, смесеният продукт може да се съхранява до 10 часа (не повече от 30°C).
- Винаги съхранявайте Xofluza на място, недостъпно за деца.

Проверете съдържанието на кутията

	1 бутилка Xofluza
	1 мерителна чашка
	1 адаптер за бутилката, който се поставя чрез притискане
	2 перорални спринцовки: 3 ml и 10 ml

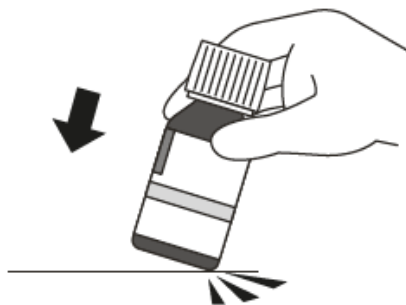
× **Не** използвайте, ако някои от предоставените материали липсват или са повредени.

ЕТАП 2: ПРИГОТВЯНЕ НА XOFLUZA

- Ако лекарството е смесено от фармацевта и бутилката съдържа течност, продължете от ЕТАП 3: ДОЗИРАНЕ. В противен случай продължете да четете.
- Измийте си ръцете преди и след употребата на Xofluza.

Разрохкайте гранулите и отворете бутилката

5. Леко потупайте дъното на бутилката върху твърда повърхност, за да се разрохкат гранулите Xofluza.



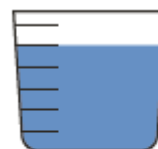
6. За да отворите бутилката, натиснете надолу и завъртете капачката, като следвате посоката, показана със стрелката.
- Запазете капачката, за да можете да смесите суспензията.



Добавете 20 ml питейна вода към гранулите

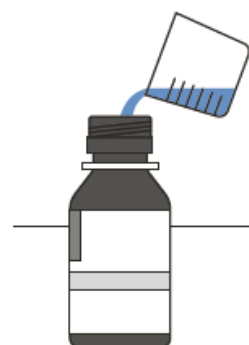
× **Не** добавяйте вода, ако в бутилката има суспензия и тя вече е смесена от фармацевта.

7. Изплакнете мерителната чашка (приложена в опаковката) преди употреба.
8. Налейте 20 ml питейна вода със стайна температура в мерителната чашка. Проверете дали имате точно 20 ml в чашката.



20 ml

9. Налейте водата в бутилката.



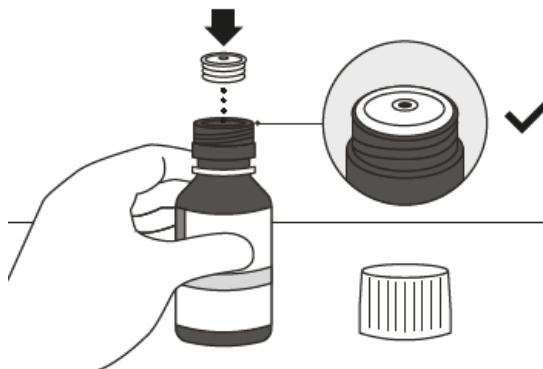
× **Не** използвайте други храни или течности освен вода за смесване на Xofluza перорална суспензия.

Вкарайте адаптера на бутилката

10. С едната ръка придържайте бутилката върху масата.

11. Вкарайте адаптера на бутилката в отвора и го притиснете надолу.

- Адаптерът на бутилката трябва да се притисне плътно до ръба на бутилката.

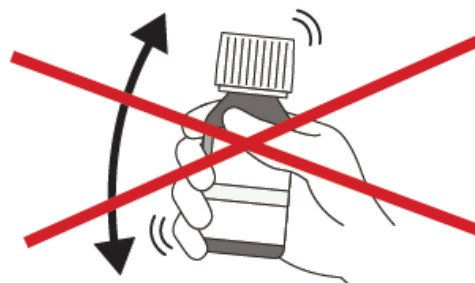


12. Завъртете здраво капачката на бутилката.

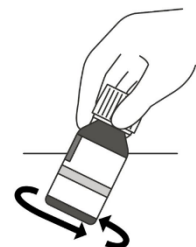


Не разклащайте бутилката.

При разклащане се образува пяна и това може да доведе до прилагане на неправилна доза.



13. Хванете бутилката за капачката и смесете бавно с въртеливо движение за 1 минута.



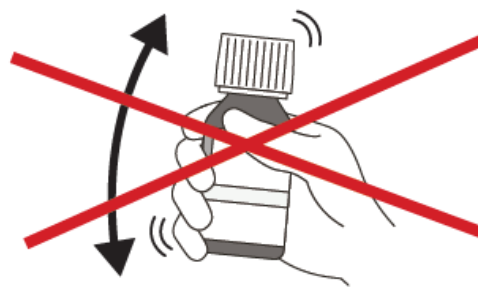
14. Съхранявайте Xofluza на стайна температура (не повече от 30°C) и го използвайте веднага след смесване. Ако не е възможно да се използва незабавно, използвайте в рамките на 10 часа след смесването.

ЕТАП 3: ДОЗИРАНЕ НА XOFLUZA

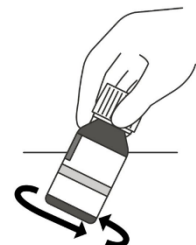
15. Уверете се, че Xofluza е съхраняван на стайна температура (не повече от 30°C) и е смесен в рамките на последните 10 часа. В противен случай не го използвайте и се свържете с Вашия лекар или фармацевт.



Не разклащайте бутилката.
При разклащане се образува пяна и това може да доведе до прилагане на неправилна доза.



16. Хванете бутилката за капачката и смесете бавно с въртеливо движение за 1 минута.



Изберете спринцовка за перорални форми

17. Използвайте обема на дозата, определен от Вашия лекар или фармацевт, или изберете обем на дозата въз основа на телесното тегло (вижте таблицата по-долу). Ако не сте сигурни кой обем да използвате, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

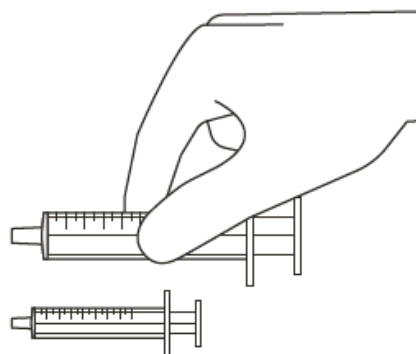
Телесно тегло на пациента	Обем на пероралната суспензия
До 20 kg	1 ml на kg телесно тегло
20 kg до < 80 kg	20 ml (от една бутилка)
80 kg и повече	40 ml (от две бутилки)

Например: За дете с тегло 12 kg дозата е 12 ml Хофлуза перорална суспензия.

18. Изберете спринцовка за перорални форми според обема на дозата.

- Ако дозата е повече от 10 ml, ще трябва да изтеглите лекарството от бутилката два пъти, като използвате голямата спринцовка.
- Ако второто изтегляне е под 3 ml, използвайте малката спринцовка, за да изтеглите от бутилката.

Ако не се чувствате сигурни коя спринцовка за перорални форми да изберете, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.



Например: за 12 ml пълна доза изтеглете 10 ml с голямата спринцовка и след това 2 ml с малката спринцовка.

× **Не** препълвайте спринцовките над градуираната скала. Дайте няколко дози, като използвате една спринцовка два пъти или две спринцовки.

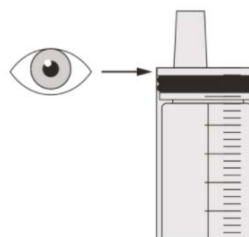
Отворете бутилката

19. За да отворите бутилката, натиснете надолу и завъртете в посоката, показана със стрелката.
- Запазете капачката, за да затворите бутилката след употреба.

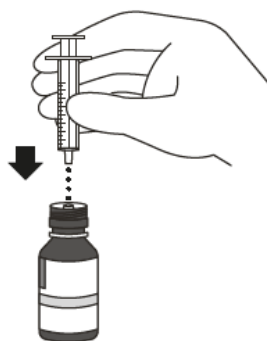


Вкарайте спринцовката

20. Натиснете буталото на спринцовката за перорални форми до край, за да се отстрани въздухът .

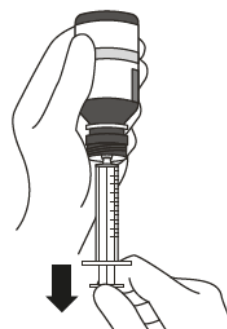


21. Дръжте бутилката на масата и вкарайте върха на спринцовката в адаптера на бутилката.



Изтеглете суспензията

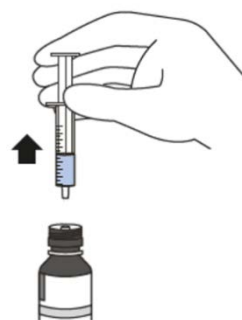
22. За да напълните спринцовката, внимателно обърнете бутилката и спринцовката обратно.
23. Като държите спринцовката плътно вкарана в адаптера на бутилката, бавно издърпайте буталото, за да изтеглите нужното количество суспензия, докато върхът на буталото се изравни с необходимото деление на спринцовката.



Извадете спринцовката

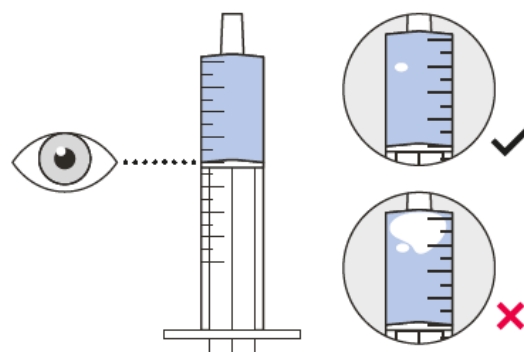
24. Дръжте буталото на място (иначе то може да се премести) и обърнете бутилката и спринцовката върху масата в изправено положение.

25. Отстранете пероралната спринцовка от адаптера на бутилката.



Проверете обема в спринцовката

26. С връх на спринцовката насочен нагоре, проверете дали:
- сте изтеглили правилния обем.
 - няма големи мехурчета.



Бележка: Ако не сте изтеглили правилния обем или ако вътре има големи мехурчета, върнете отново спринцовката в адаптера на бутилката, изтласкайте обратно лекарството в бутилката и след това го изтеглете отново (започнете от *Стъпка 22*).

× **Не** препълвайте спринцовките над градуираната скала. Дайте няколко дози, като използвате една спринцовка два пъти или две спринцовки.

ЕТАП 4: ПРИЛАГАНЕ НА ДОЗАТА



Не прилагайте Хофлуза директно в гърлото или твърде бързо, тъй като това може да предизвика задавяне.

27. Седнете изправени, за да избегнете задавяне от суспензията.

28. Сложете пероралната спринцовка в устата с върха ѝ, опрян до бузата.



29. Бавно натиснете буталото докрай. Уверете се, че лекарството е глътнато.

Бележка: Когато за цялата доза се налага да изтеглите няколко пъти от суспензията, започнете отново от *Стъпка 20*.

ЕТАП 5: СЛЕД ПРИЛОЖЕНИЕТО

30. След приема на лекарството, може да се пие малко вода.



31. Затворете бутилката с остатъка от Xofluza суспензия и я върнете в аптеката или в местния пункт за събиране на отпадъци от лекарства.

Изхвърлете спринцовката(ите) за перорални форми в съответствие с местните изисквания.



32. Измийте ръцете си.

- × **Не** изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.
- × **Не предоставяйте** останалото количество Xofluza перорална суспензия на друг човек.

Листовка: информация за пациента

Xofluza 10 mg гранули в саше
Xofluza 30 mg гранули в саше
Xofluza 40 mg гранули в саше
балоксавир марбоксил (baloxavir marboxil)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Информацията в тази листовка е за Вас или за някого, за когото се грижите, но в листовката казваме „Вие“.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Xofluza и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xofluza
3. Как да приемате Xofluza
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xofluza
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xofluza и за какво се използва

Какво представлява Xofluza

Xofluza съдържа активното вещество балоксавир марбоксил. Това е вид противовирусно лекарство, наречено „кан-зависим инхибитор на ендонуклеазата“.

Xofluza се използва за лечение и предотвратяване на грип. Това лекарство спира разпространението на вируса на грипа в организма. То помага за скъсяване на времето за възстановяване от симптомите.

За какво се използва Xofluza

Xofluza се използва при пациенти на възраст на и над 3 седмици. То се използва за:

- лечение на грип при пациенти, които са имали симптоми на грип по-малко от 48 часа.
- предотвратяване на грип при хора, които са били в близък контакт с някой, който има грип или е вероятно да има грип.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xofluza

Не приемайте Xofluza:

- ако сте алергични към балоксавир марбоксил или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Xofluza.

Кърмачета и деца

Не давайте това лекарство на деца под 3-седмична възраст. Това е така, защото ефектите на Xofluza в тази възрастова група не са известни.

Други лекарства и Xofluza

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не приемайте Xofluza с:

- лаксативи
- антиациди
- перорални хранителни добавки, съдържащи желязо, цинк, селен, калций или магнезий

Изброените по-горе лекарства могат да намалят ефекта на Xofluza.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, като предпазна мярка за предпочитане е да избягвате употребата на Xofluza. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Няма вероятност Xofluza да промени способността Ви за шофиране и работа с машини.

Xofluza съдържа натрий

Това лекарство съдържа натрий (сол)

- 10 mg и 30 mg Xofluza гранули в сашета всяко съдържа по-малко от 23 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол), т.е. практически не съдържа натрий.
- 40 mg Xofluza гранули в саше съдържа 23,6 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол). Това е равно на 1,2 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий.

Xofluza съдържа малтитол

Това лекарство съдържа малтитол:

- 10 mg Xofluza гранули в саше съдържа 175 mg малтитол
- 30 mg Xofluza гранули в саше съдържа 525 mg малтитол
- 40 mg Xofluza гранули в саше съдържа 700 mg малтитол

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Xofluza

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дръжте гранулите (и течността след смесване) далече от кожата си.

Кога да приемате Xofluza

За лечение на грип приемайте Xofluza като единична доза възможно най-скоро. Това трябва да стане в рамките на 48 часа от появата на симптомите на грип.

За профилактика на грип приемайте Xofluza като единична доза възможно най-скоро. Това трябва да стане в рамките на 48 часа след контакт с инфектиран човек.

Вижте точка „Указания за употреба“ за начина на приемане на това лекарство.

Колко Xofluza да приемате

Дозата на Xofluza зависи от Вашето тегло. Вашият лекар или фармацевт ще Ви кажат колко да приемате.

Телесно тегло на пациента	Доза Xofluza
Под 9 kg	2 mg/kg ^a
От 9 kg до под 15 kg	20 mg (две 10 mg сашета)
От 15 kg до под 20 kg	30 mg
От 20 kg до под 80 kg	40 mg
От 80 kg и повече	80 mg (две 40 mg сашета)

^a Приготвянето и прилагането на тази доза трябва да се извършва от медицинския специалист.

Xofluza може да се приема със или без храна (т.е., или на гладно, или след хранене). Да не се смесват с храна гранулите или гранулите във вода. Всяко смесване, което не е в съответствие с препоръките, е отговорност на медицинския специалист или на потребителя.

Xofluza може да се прилага чрез сонда за хранене. Спазвайте указанията на Вашия лекар или на фармацевта за прилагане на Xofluza през сонда за хранене.

Ако сте приели повече от необходимата доза Xofluza

Ако случайно сте приели повече от необходимата доза от това лекарство, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Xofluza

Ако сте забравили да приемете част или цялата доза, приемете я възможно най-скоро.

- За лечение на грип – приемете в рамките на 48 часа от започването на симптомите на грип.
- За предотвратяване на грип – приемете в рамките на 48 часа от момента на близък контакт с вероятно заразен човек.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежелани реакции при възрастни, юноши и деца

Сериозна нежелана реакция

Потърсете медицинска помощ незабавно, ако получите някои от следните сериозни нежелани реакции: може да се нуждаете от спешно лечение, тъй като те може да са признаци на тежка алергична реакция (анафилаксия):

- подуване на лицето или кожата
- сърбящи обриви
- ниско кръвно налягане
- затруднено дишане

Честотата на тези нежелани реакции не може да се определи от наличните данни.

Други възможни нежелани реакции:

Чести - могат да засегнат до 1 на 10 души:

- диария
- повръщане

Нечести - могат да засегнат до 1 на 100 души:

- сърбящ обрив

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- исхемичен колит (възпаление на дебелото черво поради намален приток на кръв)

Нежелани реакции при деца на възраст от 3 седмици до под 12 години

Чести - могат да засегнат до 1 на 10 души:

- диария
- обрив
- повръщане

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Xofluza

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и сашето след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xofluza

- Активното вещество е балоксавир марбоксил.
- Всяко саше съдържа 10 mg, 30 mg или 40 mg балоксавир марбоксил.
- Други съставки са: колоиден безводен силициев диоксид (E551), хипромелоза (E464), малтитол (E965) (вижте точка 2 „Xofluza съдържа малтитол“), манитол (E421), повидон (K25) (E1201), натриев хлорид (вижте точка 2 „Xofluza съдържа натрий“), аромат на ягода (включващ пропиленгликол), сукралоза (E955) и талк (E553b).

Как изглежда Xofluza и какво съдържа опаковката

- Xofluza гранули са бели до светложълти.
- Xofluza 10 mg, 30 mg или 40 mg гранули се доставя в сашета от ламинирано фолио (полиетилен терефталат/алуминий/полиетилен).
- Всяка картонена опаковка съдържа 1 (30 mg или 40 mg) или 2 (10 mg) сашета.

За подробности относно начина на приготвяне на гранулите за прилагане и приемане или даване на лекарството, прочетете точка „Указания за употреба“ по-долу.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

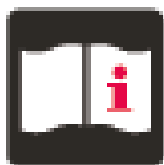
Указания за употреба

Xofluza 10 mg гранули в саше

Xofluza 30 mg гранули в саше

Xofluza 40 mg гранули в саше

балоксавир марбоксил



Прочетете от начало до край тези Указания за употреба и листовката по-горе, преди да пригответе и приемете или да дадете Xofluza.

- Помолете Вашия лекар и/или фармацевт да Ви покаже как да използвате Xofluza.
- Информацията в тези указания е предназначена за Вас или за някой, за когото се грижите, но в тях казваме „Вие“.

Съхранение

- Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.
- Винаги съхранявайте Xofluza на място, недостъпно за деца.

Важна информация, която трябва да знаете, преди да подготвите и приемете/дадете Xofluza

- **Дръжте гранулите (и течността след смесване) далече от кожата си.**
- Измийте ръцете си преди и след използването на Xofluza.
- Преди употреба проверете датата на изтичане на срока на годност и дали продуктът е повреден. Не го използвайте, ако срокът на годност е изтекъл или продуктът е повреден.

Приемане или даване на Xofluza

- Дозата на Xofluza се различава в зависимост от теглото на пациента. Вижте таблицата по-долу. Ако все още не сте сигурни, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

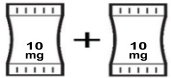
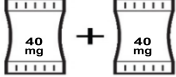
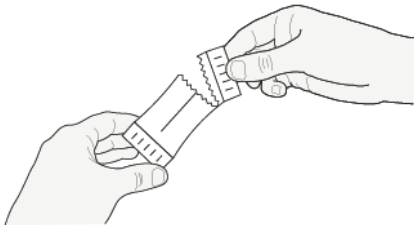
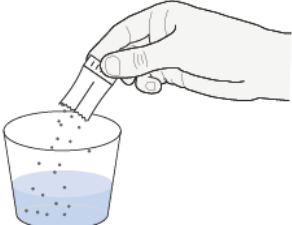
Телесно тегло на пациента	Доза Xofluza
Под 9 kg	2 mg/kg ^a
От 9 kg до под 15 kg	20 mg (две сашета 10 mg)
От 15 kg до под 20 kg	30 mg
От 20 kg до под 80 kg	40 mg
От 80 kg и повече	80 mg (две сашета 40 mg)

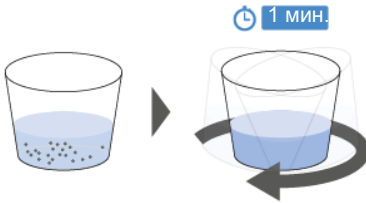
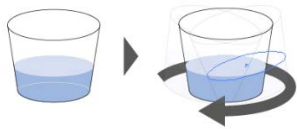
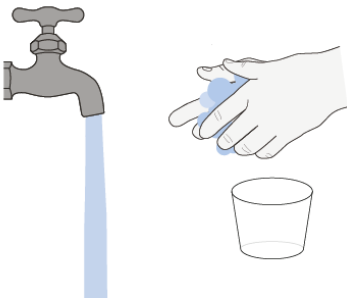
^a Приготвянето и прилагането на тази доза трябва да се извършва от медицинския специалист.

- Xofluza се приема еднократно като единична доза.
- Трябва да смесите Xofluza с около 1 супена лъжица (около 15 – 20 ml) питейна вода.
- Приемете Xofluza веднага след смесването.
- Можете да давате Xofluza чрез сонда за хранене. Следвайте указанията на Вашия лекар или фармацевт относно даването на Xofluza чрез сонда за хранене.

Подготовка за прилагането на Xofluza

Подготовката и прилагането при пациенти с тегло < 9 kg трябва да се извършва от медицинския специалист.

Стъпка 1: Измийте ръцете си.	
Стъпка 2: Проверете дозата си (вижте таблицата по-горе). • Пребройте колко сашета ще Ви трябват за дозата. • За доза от 20 mg се използват 2 сашета 10 mg. Приемете заедно и двете сашета, както е указано по-долу. • За доза от 80 mg използвайте 2 сашета 40 mg. Приемете сашетата <u>поотделно</u>. Следвайте стъпки от 3 до 9, за да приемете първото саше, след това повторете стъпки от 3 до 9, за да приемете второто саше.	Доза 20 mg  Доза 30 mg  Доза 40 mg  Доза 80 mg 
Стъпка 3. Съберете консумативите. Ще Ви трябват: • Броят сашета за Вашата доза • Супена лъжица • Малка чиста чашка, съдържаща супена лъжица (15 - 20 ml) питейна вода.	
Стъпка 4. Леко потупайте сашето, за да се уверите, че гранулите са в единия край на сашето. • Отворете сашето(ата) с ръка или с помощта на ножици. • Внимавай да не срежете гранулите с ножиците.	
Стъпка 5. Добавете гранулите в чашката, която съдържа около 15 - 20 ml питейна вода. Леко потупайте сашето, за да се уверите, че всички гранули са изсипани.	

Стъпка 6. Въртете леко чашката в продължение на 1 минута или до пълно диспергиране на гранулите.	
Стъпка 7. Изпийте веднага.	
Стъпка 8. Напълнете отново чашката с около 15 - 20 ml питейна вода. • Завъртете чашката, за да съберете всички останали гранули. • Изпийте веднага.	
Стъпка 9. Повторете стъпка 8 още един път, ако все още има останали гранули в чашката.	
Стъпка 10. Измийте ръцете си и всички предмети, които сте използвали, за да дадете Xofluza.	
Стъпка 11. Изхвърлете празното(ите) саше(та) в съответствие с местните изисквания.	