

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xofluza 20 mg filmovertukne tabletter
Xofluza 40 mg filmovertukne tabletter
Xofluza 80 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Xofluza 20 mg

Hver tablet indeholder 20 mg baloxavirmarboxil.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 77,9 mg lactosemonohydrat.
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Xofluza 40 mg

Hver tablet indeholder 40 mg baloxavirmarboxil.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 155,8 mg lactosemonohydrat.
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Xofluza 80 mg

Hver tablet indeholder 80 mg baloxavirmarboxil.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 311,6 mg lactosemonohydrat.
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Xofluza 20 mg

Hvide til lysegule, aflange filmovertukne tabletter med en længde på ca. 8,6 mm, præget med “Ⓢ772” på den ene side og “20” på den anden side.

Xofluza 40 mg

Hvide til lysegule, aflange filmovertukne tabletter med en længde på ca. 11,1 mm, præget med “BXM40” på den ene side.

Xofluza 80 mg

Hvide til lysegule, aflange filmovertrukne tabletter med en længde på ca. 16,1 mm, præget med "BXM80" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af influenza

Xofluza er indiceret til behandling af ukompliceret influenza hos patienter på 1 år og derover.

Influenzaprofylakse efter eksponering

Xofluza er indiceret til influenzaprofylakse efter eksponering hos personer på 1 år og derover. Xofluza skal anvendes i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Behandling af influenza

En enkeltdosis baloxavirmarboxil skal tages så hurtigt som muligt indenfor 48 timer efter symptomdebut.

Influenzaprofylakse efter eksponering

En enkeltdosis baloxavirmarboxil skal tages så hurtigt som muligt indenfor 48 timer efter tæt kontakt med en person, som vides eller formodes at have influenza (se pkt. 5.1).

Voksne, unge, børn og spædbørn (≥ 1 år)

Den anbefalede orale enkeltdosis baloxavirmarboxil bestemmes ud fra kropsvægt (se tabel 1).

Voksne, unge og børn, der ikke er i stand til eller har vanskeligt ved at synke tabletter eller personer, der kræver enteral administration, kan i stedet få behandling med Xofluza-granulat til oral suspension. Der henvises til produktresuméet for Xofluza-granulat til oral suspension.

Tabel 1. Dosering af baloxavirmarboxil baseret på patientens kropsvægt (≥ 1 år)

Patientens kropsvægt	Anbefalet oral dosis
< 20 kg	Der henvises til produktresuméet for Xofluza-granulat til oral suspension
≥ 20 kg - < 80 kg	Enkeltdosis på 40 mg taget som 1 x 40 mg tablet ELLER 2 x 20 mg tabletter
≥ 80 kg	Enkeltdosis på 80 mg taget som 1 x 80 mg tablet ELLER

	2 x 40 mg tabletter
--	---------------------

Der er ingen kliniske data vedrørende anvendelse af gentagne doser af baloxavirmarboxil til behandling af ukompliceret influenza eller til influenzaprophylakse efter eksponering i hvilken som helst influenzasæson.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A eller B). Baloxavirmarboxils sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Baloxavirmarboxils sikkerhed og virkning hos børn < 1 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse. Tabletterne skal tages med vand.

Xofluza kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

Xofluza bør ikke tages med produkter, der indeholder polyvalente kationer såsom laksantia, antacida eller orale kosttilskud indeholdende jern, zink, selen, calcium eller magnesium (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Laktoseintolerans

Xofluza indeholder laktose. Patienter med sjælden, arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på baloxavirmarboxil eller dets aktive metabolit baloxavir

Produkter, der indeholder polyvalente kationer kan nedsætte plasmakoncentrationen af baloxavir. Xofluza må ikke tages med produkter, der indeholder polyvalente kationer, såsom laksantia, antacida eller orale kosttilskud indeholdende jern, zink, selen, calcium eller magnesium.

Immunrespons over for influenzavirus

Der er ikke udført interaktionsstudier med influenzavacciner og baloxavirmarboxil. I studier med naturlig og eksperimentel influenza hæmmede behandling med Xofluza ikke humoralt antistofrespons på influenzainfektion.

Pædiatrisk population

Der er kun udført interaktionsstudier hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af baloxavirmarboxil til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør Xofluza undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om baloxavirmarboxil eller baloxavir udskilles i human mælk. Baloxavirmarboxil og dets metabolitter udskilles i mælken hos lakterende rotter.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Xofluza seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ikke observeret påvirkning af hanners eller hunners fertilitet i dyreforsøg med baloxavirmarboxil (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Xofluza påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Der er observeret hypersensitivitetsreaktioner efter markedsføring, herunder anafylaksi/anafylaktiske reaktioner og mindre alvorlige former af hypersensitivitetsreaktioner, inklusive urticaria og angioødem. Af disse bivirkninger, er det alene urticaria, der er blevet set i kliniske studier med en estimeret frekvens i kategorien "ikke almindelig".

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er identificeret efter markedsføring af baloxavirmarboxil (tabel 2) baseret på spontane rapporter og tilfælde fra ikke-interventionelle studieprogrammer. Bivirkningerne er anført efter MedDRAs systemorganklasse og den tilhørende estimering af hyppighed for hver bivirkning er baseret på følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2. Bivirkninger indberettet efter markedsføring hos voksne, unge og pædiatriske patienter

Organklasse	Bivirkning (foretrukne term, MedDRA)	Hyppighed
Immunsystemet	Anafylaksi	Ikke kendt
	Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
	Overfølsomhed	Ikke kendt
Hud og subkutane væv	Urticaria*	Ikke almindelig
	Angioødem	Ikke kendt

*Hyppigheden af urticaria er baseret på kliniske data fra studier med voksne og unge. De øvrige foretrukne termer beskrevet ovenfor var ikke rapporteret fra kliniske studier.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen for baloxavirmarboxil hos pædiatriske patienter (1 til < 12 år) er bestemt på baggrund af data indsamlet fra behandlingsstudier samt fra studier af profylakse efter eksponering. Tabel 3 viser de bivirkninger, der er identificeret ud fra erfaringer fra kliniske studier.

Anafylaktisk reaktion, anafylaksi, urticaria og angioødem (hævede ansigt, øjenlåg og læber) er blevet rapporteret efter markedsføring hos den pædiatriske population (se tabel 2).

Tabel 3. Bivirkninger hos børn ud fra erfaring fra kliniske studier

Organklasse	Bivirkning (foretrukne term, MedDRA)	Hyppighed
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Almindelig
	Opkast	Almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt	Almindelig

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af *benefit/risk*-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#)*.

4.9 Overdosering

Der har været indberetninger om overdosering med baloxavirmarboxil i kliniske studier samt efter markedsføring. I de fleste af de indberettede tilfælde af overdosering, blev der ikke rapporteret bivirkninger. Data er utilstrækkelige til at kunne fastlægge hvilke symptomer, der kan forventes som resultat af en overdosis.

Behandling

Der findes ingen kendt specifik antidot til Xofluza. I tilfælde af overdosering, bør understøttende standardbehandling initieres, baseret på patientens tegn og symptomer.

På grund af den høje serum-proteinbinding, er det ikke sandsynligt, at dialyse vil fjerne baloxavir i signifikant grad.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, andre antivirale midler. ATC-kode: J05AX25.

Virkningsmekanisme

Baloxavirmarboxil er et prodrug, der gennem hydrolyse konverteres til baloxavir, den aktive form, der udøver anti-influenzaaktivitet. Baloxavir hæmmer den virale replikation ved at hæmme den CAP-afhængige endonuklease i PA underenheden af det virale RNA polymerase kompleks. Således hindres transkription og hermed replikation af influenza virus.

In vitro aktivitet

I et enzymhæmningsassay er 50 % hæmningskoncentrationen (IC₅₀) af baloxavir 1,4 til 3,1 nmol/l for influenza A-vira og 4,5 til 8,9 nmol/l for influenza B-vira.

I en MDCK-cellekultur assay var den mediane 50 % effektive koncentration (EC₅₀) for baloxavir 0,73 nmol/l (n=31; område: 0,20-1,85 nmol/l) for subtype A/H1N1-stammer, 0,83 nmol/l (n=33; område: 0,35-2,63 nmol/l) for subtype A/H3N2-stammer og 5,97 nmol/l (n=30; område: 2,67-14,23 nmol/l) for type B-stammer.

I en MDCK cellebaseret virustiter-reduktionsassay var 90 % effektive koncentrationer (EC₉₀) for baloxavir inden for området 0,46 til 0,98 nmol/l for subtype A/H1N1- og A/H3N2-vira, 0,80 til 3,16 nmol/l for aviær subtype A/H5N1- og A/H7N9-vira og 2,21 til 6,48 nmol/l for type B-vira.

Resistens

Vira med PA/I38T/F/M/N/S-mutationen, udvalgt *in vitro* eller i kliniske studier, viser nedsat følsomhed over for baloxavir med ændringer i EC₅₀-værdier varierende fra 11 til 57 gange for influenza A-vira og mellem 2 til 8 gange for influenza B-vira.

I de tre fase III-studier omhandlende behandling af ukompliceret influenza (se nedenfor), blev der ikke opdaget resistens hos isolater ved *baseline*. I de to studier med voksne og unge, blev behandlingsfremkaldte mutationer PA/I38T/F/M/N opdaget hos 36/370 (9,7 %) og hos 15/290 (5,2 %) af patienterne behandlet med baloxavirmarboxil, men blev ikke set hos nogen placebobehandlede patienter.

I fase III-studiet med pædiatriske patienter, blev behandlingsfremkaldte mutationer PA/I38T/M/S fundet hos 11 ud af 57 (19,3 %) influenzasmittede patienter i gruppen, som fik behandling med baloxavirmarboxil.

I fase III-studiet, som omhandlede profylakse efter eksponering (se nedenfor), blev PA/I38T/F/M fundet hos 10 ud af 374 (2,7 %) patienter behandlet med baloxavirmarboxil. PA/I38-substitutioner blev ikke detekteret hos placebobehandlede patienter, med undtagelse af 2 patienter, der fik baloxavirmarboxil som *rescue*-behandling.

Baloxavir er aktivt *in vitro* mod influenza-stammer, der betragtes som neuraminidasehæmmer-resistente, inklusive stammer med følgende mutationer: H274Y i A/H1N1, E119V og R292K i A/H3N2 og R152K og D198E i type B-virus, H274Y i A/H5N1 og R292K i A/H7N9.

Kliniske studier

Behandling af ukompliceret influenza

Voksne og unge patienter

Capstone 1 (1601T0831), var et randomiseret, dobbeltblindet, fase III-multicenterstudie udført i Japan og USA, der vurderede virkning og sikkerhed af en enkelt oral dosis baloxavirmarboxil givet som tablet sammenlignet med placebo og med oseltamivir hos i øvrigt raske voksne og unge patienter (≥ 12 år til ≤ 64 år) med ukompliceret influenza. Patienterne blev randomiseret til at få baloxavirmarboxil (patienter, som vejede 40 til < 80 kg, fik 40 mg, og patienter som vejede ≥ 80 kg, fik 80 mg), oseltamivir 75 mg to gange dagligt i 5 dage (kun hvis de var ≥ 20 år) eller placebo. Dosering fandt sted indenfor 48 timer efter symptomdebut.

I alt 1 436 patienter (hvoraf 118 var ≥ 12 år til ≤ 17 år) blev inkluderet i 2016-2017, i den nordlige halvkugles influenzasæson. Den dominerende influenzavirus-stamme i studiet var A/H3-subtype (84,8 % til 88,1 %) efterfulgt af B-type (8,3 % til 9,0 %) og A/H1N1pdm-subtypen (0,5 % til 3,0 %). Det primære virkningsendepunkt var tid til lindring af symptomer (hoste, ondt i halsen, hovedpine, tilstoppet næse, feber eller kulderystelser, muskel- eller ledsmerter og træthed) (TTAS). Der sås statistisk signifikant reduktion i TTAS for baloxavirmarboxil sammenlignet med placebo (se tabel 4).

Tabel 4. Capstone 1: Tid til lindring af symptomer (baloxavirmarboxil vs. placebo), ITTI populationen*

Tid til lindring af symptomer (median [timer])			
Baloxavirmarboxil 40/80 mg (95 % KI) N=455	Placebo (95 % KI) N=230	Forskel mellem baloxavirmarboxil og placebo (95 % KI for forskel)	P-værdi
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	$< 0,0001$

KI: konfidensinterval

ITTI: *Intention to treat* Infected-populationen bestod af patienter, som modtog studielægemidlet og havde en bekræftet influenza diagnose. Influenzaen blev bekræftet baseret på resultater af en RT-PCR analyse på dag 1.

Når baloxavirmarboxil-gruppen blev sammenlignet med oseltamivir-gruppen var der ingen statistisk signifikant forskel i TTAS (53,5 timer vs. 53,8 timer).

Den mediane (95 % KI) TTAS var 49,3 (44,0; 53,1) og 82,1 (69,5; 92,9) timer for patienter, som var symptomatiske i > 0 til ≤ 24 timer, og 66,2 (54,4; 74,7) og 79,4 (69,0; 91,1) for patienter, som var symptomatiske i > 24 til ≤ 48 timer for henholdsvis baloxavirmarboxil og placebo.

Mediantiden til ophør af feber hos patienter behandlet med baloxavirmarboxil var 24,5 timer (95 % KI: 22,6; 26,6) sammenlignet med 42,0 timer (95 % KI: 37,4; 44,6) hos dem, der fik placebo. Der sås ingen forskel i varighed af feber i baloxavirmarboxil-gruppen sammenlignet med oseltamivir-gruppen.

Capstone 2 (1602T0832), var et randomiseret, dobbeltblindet, fase III-multicenterstudie til evaluering af virkning og sikkerhed af en oral enkelt dosis baloxavirmarboxil givet som tablet sammenlignet med placebo og oseltamivir hos voksne og unge patienter (≥ 12 år) med ukompliceret influenza, som havde mindst én faktor, der prædisponerede for udvikling af komplikationer. Patienterne blev randomiseret til at få en enkelt oral dosis baloxavirmarboxil (iht. vægt som i Capstone 1), oseltamivir 75 mg to gange dagligt i 5 dage eller placebo. Dosering fandt sted indenfor 48 timer efter symptomdebut.

59 af de i alt 2 184 patienter var i alderen ≥ 12 år til ≤ 17 år, 446 patienter var ≥ 65 år til ≤ 74 år, 142 patienter var i alderen ≥ 75 år til ≤ 84 år og 14 patienter var ≥ 85 år. De dominerende influenza-vira i dette studie var A/H3-subtype (46,9 % til 48,8 %) og influenza B (38,3 % til 43,5 %). Det primære virkningsendepunkt var tid til bedring af influenzasymptomer (hoste, ondt i halsen, hovedpine, tilstoppet næse, feber eller kulderystelser, muskel- eller ledsmerter og træthed) (TTIS). Der sås statistisk signifikant reduktion i TTIS for baloxavirmarboxil sammenlignet med placebo (tabel 5).

Tabel 5. Capstone 2: Tid til bedring af influenzasymptomer (baloxavirmarboxil vs. placebo), ITTI populationen

Tid til bedring af influenzasymptomer (median [timer])			
Baloxavirmarboxil 40/80 mg (95 % KI) N=385	Placebo (95 % KI) N=385	Forskel mellem baloxavirmarboxil og placebo (95 % KI for forskel)	P-værdi
73,2 (67,5; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Når baloxavirmarboxil-gruppen blev sammenlignet med oseltamivir-gruppen var der ingen statistisk signifikant forskel i TTIS (73,2 timer vs. 81,0 timer).

Den mediane (95 % KI) TTIS var 68,6 (62,4; 78,8) og 99,1 (79,1; 112,6) timer for patienter, som var symptomatiske i > 0 til ≤ 24 timer og 79,4 (67,9; 96,3) og 106,7 (92,7; 125,4) timer for patienter, som var symptomatiske i > 24 til ≤ 48 timer for henholdsvis baloxavirmarboxil og placebo.

Hos patienter inficeret med type A/H3-virus var den mediane TTIS kortere i baloxavirmarboxil-gruppen end i placebo-gruppen, men ikke sammenlignet med oseltamivir-gruppen (se tabel 6). I subgruppen af patienter inficeret med type B-virus, var den mediane TTIS kortere i baloxavirmarboxil-gruppen end i såvel placebo- som oseltamivir-gruppen (se tabel 6).

Tabel 6. Tid til bedring af symptomer iht. influenzavirus-subtype, ITTI populationen

Tid til bedring af symptomer (timer) Median [95 % KI]			
Virus	Baloxavirmarboxil	Placebo	Oseltamivir
A/H3	75,4 [62,4; 91,6] N= 180	100,4 [88,4; 113,4] N= 185	68,2 [53,9; 81,0] N= 190
B	74,6 [67,4; 90,2] N= 166	100,6 [82,8; 115,8] N= 167	101,6 [90,5; 114,9] N= 148

Mediantiden til ophør af feber var 30,8 timer (95 % KI: 28,2; 35,4) i baloxavirmarboxil-gruppen sammenlignet med 50,7 timer (95 % KI: 44,6; 58,8) i placebo-gruppen. Der sås ingen tydelige forskelle mellem baloxavirmarboxil-gruppen og oseltamivir-gruppen.

Den overordnede forekomst af influenza-relaterede komplikationer (død, hospitalisering, sinuitis, otitis media, bronkitis og/eller lungebetændelse) var 2,8 % (11/388 patienter) i baloxavirmarboxil-gruppen sammenlignet med 10,4 % (40/386 patienter) i placebo-gruppen. Den lavere overordnede forekomst af influenza-relaterede komplikationer i baloxavirmarboxil-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen skyldtes primært lavere incidens af bronkitis (1,8 % vs. 6,0 %) og sinuitis (0,3 % vs. 2,1 %).

Pædiatriske patienter (1 - < 12 år)

Ministone-2 (CP40563) var et randomiseret dobbeltblindet, multicenter, aktivt kontrolleret studie, designet til at vurdere sikkerheden, virkningen og farmakokinetikken af en enkelt oral dosis granulat til oral suspension af baloxavirmarboxil sammenlignet med oseltamivir hos i øvrigt raske pædiatriske patienter (1 - < 12 år) med influenzalignende symptomer.

I alt blev 173 patienter blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få en oral enkeltdosis baloxavirmarboxil baseret på kropsvægt (2 mg/kg til patienter med en vægt på < 20 kg, eller 40 mg til patienter med en vægt på ≥ 20 kg) eller oseltamivir (dosis baseret på kropsvægt) i 5 dage. Patienterne kunne få paracetamol efter behov. Patienter med værtsfaktorer, der prædisponerede dem for at udvikle komplikationer (14 % (25/173)) var inkluderet i studiet. Den dominerende influenzavirusstamme i dette studie var A/H3-subtypen. Det primære formål var at sammenligne sikkerheden af en enkelt dosis baloxavirmarboxil med oseltamivir administreret to gange dagligt i 5 dage. Et sekundært formål var at sammenligne virkningen af baloxavirmarboxil med oseltamivir baseret på virkningsendepunkterne, herunder tid indtil lindring af tegn og symptomer på influenza (hoste og nasale symptomer, tid indtil tilbagevenden til normal helbredstilstand og aktivitet samt varighed af feber).

Tid indtil lindring af tegn og symptomer på influenza var sammenlignelig mellem baloxavirmarboxil-gruppen (median 138,1 timer [95 % KI: 116,6; 163,2]) og oseltamivir-gruppen (median 150 timer [95 % KI: 115,0; 165,7]), se tabel 7.

Tabel 7. Tid indtil lindring af tegn og symptomer på influenza, ITTI populationen

Tid indtil lindring af symptomer (median [timer])	
Baloxavirmarboxil (95 % KI) N=80	Oseltamivir (95 % KI) N=43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Den gennemsnitlige varighed af feber var sammenlignelig mellem baloxavirmarboxil-gruppen (41,2 timer [95 % KI: 24,5; 45,7]) og oseltamivir-gruppen (46,8 timer [95 % KI: 30,0; 53,5]).

Den overordnede forekomst af influenza-relaterede komplikationer (død, hospitalisering, lungebetændelse, bronkitis, sinuitis, otitis media, encefalitis/encefalopati, feberkrampe, myositis) var 7,4 % (6/81 patienter) i baloxavirmarboxil-gruppen og 7 % (3/43 patienter) i oseltamivir-gruppen. Forekomsten af otitis media var 3,7 % (3/81 patienter) i baloxavirmarboxil-gruppen og 4,7 % (2/43 patienter) i oseltamivir-gruppen. Sinusitis, lungebetændelse og bronkitis forekom hver hos en patient i baloxavirmarboxil-gruppen, og feberkrampe forekom hos en patient i oseltamivir-gruppen.

Influenzaprophylakse efter eksponering

Studie 1719T0834 var et fase III, randomiseret, dobbeltblindet, multicenterstudie udført hos 749 personer i Japan for at evaluere virkningen og sikkerheden af en enkelt oral dosis af baloxavirmarboxil givet som tablet eller en enkelt dosis af baloxavirmarboxil givet som granulat sammenlignet med placebo ved influenzaprophylakse efter eksponering. Personerne var samboende med influenza-inficerede indekspatienter.

Der var 607 personer i alderen > 12 år og 142 personer i alderen 1 til < 12 år, som enten fik baloxavirmarboxil doseret på baggrund af kropsvægt (som i behandlingsstudierne) eller placebo. Størstedelen af patienterne (73,0 %) blev inkluderet indenfor 24 timer efter symptomdebut hos gruppen af indekspatienter. De dominerende influenzavirus-stammer hos indekspatienterne var A/H3NX-subtype (48,6 %) og A/H1N1pdm-subtype (47,5 %) efterfulgt af influenza B (0,7 %).

Det primære virkningsendepunkt var andelen af samboende testpersoner, der blev inficeret med influenzavirus og debuterede med feber og mindst ét respiratorisk symptom i perioden fra dag 1 til dag 10.

Der sås statistisk signifikant reduktion i andelen af testpersoner med laboratoriebekræftet klinisk influenza fra 13,6 % i placebo-gruppen til 1,9 % i baloxavirmarboxil-gruppen (se tabel 8).

Tabel 8. Andel af testpersoner med influenzavirus, feber og mindst ét respiratorisk symptom (baloxavir vs. placebo)

Andel af testpersoner med influenzavirus, feber og mindst ét respiratorisk symptom (%) mITT* population			
Baloxavirmarboxil (95 % KI)	Placebo (95 % KI)	Justeret risiko-ratio (95 % KI for risiko-ratio)	P-værdi
N=374 1,9 (0,8; 3,8)	N=375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Andel af patienter ≥ 12 år med influenzavirus, feber og mindst et luftvejssymptom (%)			
N=303 1,3 (0,4;3,3)	N=304 13,2 (9,6;17,5)	0,10 (0,04;028)	<0,0001
Andel af patienter i alderen 1 til < 12 år med influenzavirus, feber og mindst et respiratorisk symptom (%)			
N = 71 4,2 (0,9; 11,9)	N = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

*mITT: Modificeret *intention-to-treat*. mITT populationen inkluderede alle randomiserede patienter, der modtog studielægemidlet og havde post-baseline effektdata tilgængelig blandt husstandsmedlemmer af influenza inficerede indeks patienter. mITT populationen blev analyseret som randomiserede.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Xofluza i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til behandling af influenza og influenzaprophylakse (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration omdannes baloxavirmarboxil i udstrakt grad til dets aktive metabolit, baloxavir. Plasmakoncentrationen af baloxavirmarboxil er meget lav eller under kvantificeringsgrænsen (< 0,100 ng/ml).

Efter administration af en enkelt oral på 80 mg baloxavirmarboxil var tiden til opnåelse af maksimal plasmakoncentration (T_{max}) ca. 4 timer i fastende tilstand. Den absolutte biotilgængelighed af baloxavir efter oral dosering af baloxavirmarboxil er ikke fastlagt.

Virkning af mad

Et studie til vurdering af virkning af mad, der involverede administration af baloxavirmarboxil til raske frivillige, i fastende tilstand og sammen med et måltid (ca. 400 til 500 kalorier inklusive 150 kalorier fra fedt), indikerede, at baloxavirs C_{max} og AUC faldt med henholdsvis 48 % og 36 % ved administration i forbindelse med et måltid. T_{max} var uændret ved tilstedeværelse af mad. I kliniske studier med influenzapatienter, sås ingen klinisk relevante forskelle i virkning, når baloxavir blev taget med vs. uden mad.

Fordeling

I et *in vitro*-studie var baloxavirs binding til humane serumproteiner, primært albumin, 92,9 % til 93,9 %. Baloxavirs tilsyneladende fordelingsvolumen under den terminale eliminationsfase (V_z/F) efter administration af en enkelt oral dosis baloxavirmarboxil er ca. 1 180 liter hos testpersoner af kaukasiske testpersoner og 647 liter hos japanske testpersoner.

Biotransformation

Baloxavir metaboliseres primært af UGT1A3 til dannelse af et glucuronid med et mindre bidrag fra CYP3A4 til dannelse af et sulfoxid.

Lægemedelinteraktionsstudier

Baseret på *in vitro* og *in vivo* lægemiddelinteraktions (*drug-drug interactions*, DDI) studier, forventes baloxavirmarboxil og baloxavir ikke at inhibere isoenzymerne af CYP eller UGT familierne eller at medføre relevant induktion af CYP enzymerne.

Baseret på *in vitro* transporterstudier og *in vivo* DDI studier, forventes der ingen relevant farmakokinetisk interaktion mellem baloxavirmarboxil eller baloxavir og lægemidler, der er substrater for følgende transportere: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2K.

Udskillelse

Efter administration af en enkelt oral dosis på 40 mg [^{14}C]-mærket baloxavirmarboxil var andelen af den totale radioaktivitet, der blev udskilt i fæces, 80,1 % af den administrerede dosis, mens urinen stod for 14,7 % (3,3 % og 48,7 % af den administrerede dosis blev udskilt som baloxavir i hhv. urin og fæces).

Elimination

Den tilsyneladende eliminationshalveringstid ($t_{1/2,z}$) for baloxavir efter en enkelt oral administration baloxavirmarboxil er 79,1, 50,3 og 29,4 timer hos hhv. kaukasiske voksne, unge og pædiatriske testpersoner.

Linearitet/non-linearitet

Efter en enkelt oral administration baloxavirmarboxil, udviser baloxavir lineær farmakokinetik inden for dosisområdet 6 mg til 80 mg.

Særlige populationer

Kropsvægt

Kropsvægt er en signifikant kovariant for baloxavirs farmakokinetik baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse. Dosisanbefalinger for baloxavirmarboxil er baseret på kropsvægt hos både voksne og pædiatriske patienter (se pkt. 4.2).

Køn

En farmakokinetisk populationsanalyse har ikke identificeret, at køn skulle påvirke baloxavirs farmakokinetik i klinisk betydningsfuld grad. Dosisjustering på baggrund af køn er ikke nødvendig.

Race

På baggrund af en farmakokinetisk populationsanalyse er race, i tillæg til kropsvægt, en kovariant for oral clearance (CL/F) af baloxavir; dosisjustering af baloxavirmarboxil baseret på race er dog ikke nødvendig.

Alder

En farmakokinetisk populationsanalyse anvendende plasmakoncentrationer af baloxavir fra kliniske studier hos testpersoner i alderen 1 til 64 år identificerede ikke alder som en relevant kovariant for baloxavirs farmakokinetik.

Pædiatrisk population

Der er indsamlet farmakokinetisk data for baloxavir blandt patienter i alderen 1 til < 12 år. Disse data viser, at et doseringsregime baseret på kropsvægt (2 mg/kg op til 20 kg og 40 mg for ≥ 20 kg) giver en lignende baloxavir-eksponering på tværs af kropsvægtkategorierne hos pædiatriske patienter så vel som en lignende eksponering hos voksne og unge, som for en 40 mg dosis baloxavirmarboxil. Farmakokinetikken for baloxavir hos pædiatriske patienter under 1 år er ikke fastlagt.

Ældre

Farmakokinetiske data indsamlet hos 181 patienter ≥ 65 år viser, at plasmaeksponeringen for baloxavir svarede til den, der sås hos patienter i alderen ≥ 12 til 64 år.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke observeret klinisk betydningsfulde forskelle mellem baloxavirs farmakokinetik hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B) og raske kontroller med normal leverfunktion.

Farmakokinetikken hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke undersøgt (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke undersøgt, om nedsat nyrefunktion påvirker baloxavirmarboxil eller baloxavirs farmakokinetik. Nedsat nyrefunktion forventes ikke at ændre eliminationen af baloxavirmarboxil eller baloxavir.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, akut toksicitet og toksicitet efter gentagne doser.

Forlængelse af PT og APTT blev observeret hos rotter ved eksponeringer som mindst svarede til den humane eksponering, baseret på AUC_{0-24t} under specifikke eksperimentelle betingelser, dvs. fastende og når føden enten var autoklaveret eller strålebehandlet, hvilket resulterede i vitamin K begrænsende/manglende betingelser. Disse virkninger blev ikke observeret i abestudier, som varede i op til 4 uger og hvor den højeste dosis var 8 gange den humane eksponering, baseret på AUC_{0-24t} . De antages at være af begrænset klinisk relevans.

Der er ikke udført carcinogenicitetsstudier med baloxavirmarboxil.

Prodrug'et baloxavirmarboxil, og dets aktive form baloxavir, var ikke betragtet genotoksiske da de var negative i bakterielle tilbagemutationstests (Ames tests), mikronucleustests med dyrkede pattedyrsceller, og da baloxavirmarboxil var negativ i en *in vivo*-gnavermikronucleustest.

Baloxavirmarboxil påvirkede ikke fertiliteten, når det blev givet oralt til han- og hunrotter i doser, der gav en eksponering svarerende til 5 gange den humane eksponering baseret på AUC_{0-24t} .

Baloxavirmarboxil forårsagede ikke misdannelser hos rotter eller kaniner.

Det orale embryo-føtale udviklingsstudie med baloxavirmarboxil hos rotter med daglige doser fra gestationsdag 6 til 17 viste ikke tegn på maternel eller føtal toksicitet op til den højeste testede dosis, som gav en eksponering, der svarede til 5 gange den humane eksponering baseret på AUC_{0-24t} .

Hos kaniner forårsagede en dosis, der gav en eksponering svarende til 14 gange den humane eksponering baseret på AUC_{0-24t} efter MHRD, maternel toksicitet medførende aborter og en signifikant øget incidens af fostre med skeletale variationer (cervikale ribben). De skeletale variationer blev

reabsorberet under vækstprocessen af tilstødende cervikale vertebrae. En dosis, der giver eksponering svarende til 6 gange den humane eksponering baseret på AUC_{0-24t}, var uden bivirkninger hos kaniner.

Det præ- og postnatale studie med rotter viste ingen lægemiddelrelaterede negative fund hos moderdyr eller unger op til den højeste testede dosis, som gav en eksponering svarende til 5 gange den humane eksponering baseret på AUC_{0-24t}.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Lactosemonohydrat
Croscarmellosematrik (E468)
Povidon (K25) (E1201)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Natriumstearylfumarat

Filmovertruk

Hypromellose (E464)
Talcum (E553b)
Titandioxid (E171)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Xofluza 20 mg og 40 mg filmovertrukne tabletter
5 år.

Xofluza 80 mg filmovertrukne tabletter
3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterpakning (OPA/Aluminiumfolie/PVC, forseglet med aluminiumfolie).

Pakningsstørrelser

Xofluza 20 mg filmovertrukne tabletter
1 blister indeholdende 2 filmovertrukne tabletter

Xofluza 40 mg filmovertrukne tabletter
1 blister indeholdende 1 filmovertrukket tablet
1 blister indeholdende 2 filmovertrukne tabletter

Xofluza 80 mg filmovertrukne tabletter

1 blister indeholdende 1 filmovertrukket tablet

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 7. januar 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xofluza 2 mg/ml granulat til oral suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Oral suspension indeholder 2 mg/ml baloxavirmarboxil.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver 20 ml oral suspension indeholder 1,03 mmol (eller 23,6 mg) natrium og 700 mg maltitol.
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Granulat til oral suspension.

Hvidt til lysegult granulat.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af influenza

Xofluza er indiceret til behandling af ukompliceret influenza hos patienter på 1 år og derover.

Influenzaprofylakse efter eksponering

Xofluza er indiceret til influenzaprofylakse efter eksponering hos personer på 1 år og derover.
Xofluza skal anvendes i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Behandling af influenza

En enkeltdosis baloxavirmarboxil skal tages så hurtigt som muligt indenfor 48 timer efter symptomdebut.

Influenzaprofylakse efter eksponering

En enkeltdosis baloxavirmarboxil skal tages så hurtigt som muligt indenfor 48 timer efter tæt kontakt med en person, som vides eller formodes at have influenza (se pkt. 5.1).

Voksne, unge, børn og spædbørn (≥ 1 år)

Den anbefalede orale enkeltdosis baloxavirmarboxil bestemmes ud fra kropsvægt (se tabel 1).

Voksne, unge og børn, der vejer ≥ 20 kg, og som er i stand til at synke tabletter, kan i stedet få behandling med Xofluza-tabletter med en dosis på 40 mg eller 80 mg afhængigt af patientens kropsvægt. Der henvises til produktresuméet for Xofluza tabletter for information om dosering.

Tabel 1. Dosering af baloxavirmarboxil baseret på patientens kropsvægt (≥ 1 år)

Kropsvægt (kg) *	Anbefalet enkeltdosis for oral suspension	Volumen af oral suspension *
< 20 kg	2 mg pr. kg kropsvægt	1 ml pr. kg kropsvægt
≥ 20 kg < 80 kg	40 mg	20 ml
≥ 80 kg	80 mg	40 ml**

*Efter rekonstitution er volumen af suspensionen i flasken 22 ml. Den korrekte volumen til administration bør afmåles ved brug af den/de orale dispenseringsprøjte(r), som medfølger i pakningen. F.eks. 20 ml af suspensionen giver den anbefalede enkeltdosis på 40 mg

**Dosen kræver 2 flasker Xofluza-granulat til oral suspension

Der er ingen kliniske data vedrørende anvendelse af gentagne doser af baloxavirmarboxil til behandling af ukompliceret influenza eller til influenzaprophylakse efter eksponering i hvilken som helst influenzasæson.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A eller B). Baloxavirmarboxils sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Baloxavirmarboxils sikkerhed og virkning hos børn < 1 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral eller enteral anvendelse.

Xofluza kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2). Granulat til oral suspension og den færdige orale suspension, bør ikke blandes sammen med mad. Enhver blanding uden for anbefalingerne er på sundhedspersonens eller brugerens eget ansvar.

Xofluza bør ikke tages med produkter, der indeholder polyvalente kationer såsom laksantia, antacida eller orale kosttilskud indeholdende jern, zink, selen, calcium eller magnesium (se pkt. 4.5).

Det anbefales, at Xofluza granulat til oral suspension rekonstitueres af en sundhedsperson forud for udlevering. Hvis patienten eller en omsorgsperson rekonstituerer den orale suspension, skal de rådgives om at læse indlægssedlen før forberedelse og administration.

For vejledning om rekonstitution af Xofluza-granulat før administration, se pkt. 6.6.

Udseendet efter rekonstitution er en grålig hvid, hvid til let gul opaliserende suspension.

Den anbefalede dosis kan administreres via en enteral ernæringssonde. Sonden bør skylles med vand før og efter administration af Xofluza. Følg producentens anvisninger for ernæringssonden ved administration af lægemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 23,6 mg natrium pr. 20 ml oral suspension, svarende til 1,2 % af WHO's maksimale anbefalede indtag af 2 g natrium for voksne.

Maltitol

Dette lægemiddel indeholder 700 mg maltitol pr. 20 ml oral suspension. Patienter med sjælden arvelig fruktoseintolerans må ikke tage dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på baloxavirmarboxil eller dets aktive metabolit baloxavir

Produkter, der indeholder polyvalente kationer kan nedsætte plasmakoncentrationen af baloxavir. Xofluza må ikke tages med produkter, der indeholder polyvalente kationer, såsom laksantia, antacida eller orale kosttilskud indeholdende jern, zink, selen, calcium eller magnesium.

Immunrespons over for influenzavirus

Der er ikke udført interaktionsstudier med influenzavacciner og baloxavirmarboxil. I studier med naturlig og eksperimentel influenza hæmmede behandling med Xofluza ikke humoralt antistofrespons på influenzainfektion.

Pædiatrisk population

Der er kun udført interaktionsstudier hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af baloxavirmarboxil til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør Xofluza undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om baloxavirmarboxil eller baloxavir udskilles i human mælk. Baloxavirmarboxil og dets metabolitter udskilles i mælken hos lakterende rotter.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Xofluza seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ikke observeret påvirkning af hanners eller hunners fertilitet i dyreforsøg med baloxavirmarboxil (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Xofluza påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Der er observeret hypersensitivitetsreaktioner efter markedsføring, herunder anafylaksi/anafylaktiske reaktioner og mindre alvorlige former af hypersensitivitetsreaktioner, inklusive urticaria og angioødem. Af disse bivirkninger, er det alene urticaria, der er blevet set i kliniske studier med en estimeret frekvens i kategorien "ikke almindelig".

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er identificeret efter markedsføring af baloxavirmarboxil (tabel 2) baseret på spontane rapporter og tilfælde fra ikke-interventionelle studieprogrammer. Bivirkningerne er anført efter MedDRAs systemorganklasser og den tilhørende estimering af hyppighed for hver bivirkning er baseret på følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2. Bivirkninger indberettet efter markedsføring hos voksne, unge og pædiatriske patienter

Organklasse	Bivirkning (foretrukne term, MedDRA)	Hyppighed
Immunsystemet	Anafylaksi	Ikke kendt
	Anafylaktisk reaktion	Ikke kendt
	Overfølsomhed	Ikke kendt
Hud og subkutane væv	Urticaria*	Ikke almindelig
	Angioødem	Ikke kendt

*Hyppigheden af urticaria er baseret på kliniske data fra studier med voksne og unge. De øvrige foretrukne termer beskrevet ovenfor var ikke rapporteret fra kliniske studier.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen for baloxavirmarboxil hos pædiatriske patienter (1 til < 12 år) er bestemt på baggrund af data indsamlet fra behandlingsstudier samt fra studier af profylakse efter eksponering. Tabel 3 viser de bivirkninger, der er identificeret ud fra erfaringer fra kliniske studier.

Anafylaktisk reaktion, anafylaksi, urticaria og angioødem (hævede ansigt, øjenlåg og læber) er blevet rapporteret efter markedsføring hos den pædiatriske population (se tabel 2).

Tabel 3. Bivirkninger hos børn ud fra erfaring fra kliniske studier

Organklasse	Bivirkning	Hyppighed
-------------	------------	-----------

	(foretrukne term, MedDRA)	
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Almindelig
	Opkast	Almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt	Almindelig

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af *benefit/risk*-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)*.

4.9 Overdosering

Der har været indberetninger om overdosering med baloxavirmarboxil i kliniske studier samt efter markedsføring. I de fleste af de indberettede tilfælde af overdosering, blev der ikke rapporteret bivirkninger. Data er utilstrækkelige til at kunne fastlægge hvilke symptomer, der kan forventes som resultat af en overdosis.

Behandling

Der findes ingen kendt specifik antidot til Xofluza. I tilfælde af overdosering, bør understøttende standardbehandling initieres, baseret på patientens tegn og symptomer.

På grund af den høje serum-proteinbinding, er det ikke sandsynligt, at dialyse vil fjerne baloxavir i signifikant grad.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, andre antivirale midler. ATC-kode: J05AX25.

Virkningsmekanisme

Baloxavirmarboxil er et prodrug, der gennem hydrolyse konverteres til baloxavir, den aktive form, der udfører anti-influenzaaktivitet. Baloxavir virker på den CAP-afhængige endonuklease (CEN), et influenzavirus-specifikt enzym i polymerasesyre (PA)-subenheden af det virale RNA-polymerasekompleks og hæmmer dermed transkriptionen af influenzavirusgenomer og dermed replikation af influenzavirus.

In vitro aktivitet

I et enzymhæmningsassay er 50 % hæmningskoncentrationen (IC₅₀) af baloxavir 1,4 til 3,1 nmol/l for influenza A-vira og 4,5 til 8,9 nmol/l for influenza B-vira.

I en MDCK-cellekultur assay var den mediane 50 % effektive koncentration (EC₅₀) for baloxavir 0,73 nmol/l (n=31; område: 0,20-1,85 nmol/l) for subtype A/H1N1-stammer, 0,83 nmol/l (n=33; område: 0,35-2,63 nmol/l) for subtype A/H3N2-stammer og 5,97 nmol/l (n=30; område: 2,67-14,23 nmol/l) for type B-stammer.

I en MDCK cellebaseret virustiter-reduktionsassay var 90 % effektive koncentrationer (EC₉₀) for baloxavir inden for området 0,46 til 0,98 nmol/l for subtype A/H1N1- og A/H3N2-vira, 0,80 til 3,16 nmol/l for aviær subtype A/H5N1- og A/H7N9-vira og 2,21 til 6,48 nmol/l for type B-vira.

Resistens

Vira med PA/I38T/F/M/N/S-mutationen, udvalgt *in vitro* eller i kliniske studier, viser nedsat følsomhed over for baloxavir med ændringer i EC₅₀-værdier varierende fra 11 til 57 gange for influenza A-vira og mellem 2 til 8 gange for influenza B-vira.

I de tre fase III-studier omhandlende behandling af ukompliceret influenza (se nedenfor), blev der ikke opdaget resistens hos isolater ved *baseline*. I de to studier med voksne og unge, blev behandlingsfremkaldte mutationer PA/I38T/F/M/N opdaget hos 36/370 (9,7 %) og hos 15/290 (5,2 %) af patienterne behandlet med baloxavirmarboxil, men blev ikke set hos nogen placebobehandlede patienter.

I fase III-studiet med pædiatriske patienter, blev behandlingsfremkaldte mutationer PA/I38T/M/S fundet hos 11 ud af 57 (19,3 %) influenzasmittede patienter i gruppen, som fik behandling baloxavirmarboxil.

I fase III-studiet, som omhandlede profylakse efter eksponering (se nedenfor), blev PA/I38T/F/M fundet hos 10 ud af 374 (2,7 %) patienter behandlet med baloxavirmarboxil. PA/I38-substitutioner blev ikke detekteret hos placebobehandlede patienter, med undtagelse af 2 patienter, der fik baloxavirmarboxil som *rescue*-behandling.

Baloxavir er aktivt *in vitro* mod influenza-stammer, der betragtes som neuraminidasehæmmer-resistente, inklusive stammer med følgende mutationer: H274Y i A/H1N1, E119V og R292K i A/H3N2 og R152K og D198E i type B-virus, H274Y i A/H5N1 og R292K i A/H7N9.

Kliniske studier

Behandling af ukompliceret influenza

Voksne og unge patienter

Capstone 1 (1601T0831), var et randomiseret, dobbeltblindet, fase III-multicenterstudie udført i Japan og USA, der vurderede virkning og sikkerhed af en enkelt oral dosis baloxavirmarboxil givet som tablet sammenlignet med placebo og med oseltamivir hos i øvrigt raske voksne og unge patienter (≥ 12 år til ≤ 64 år) med ukompliceret influenza. Patienterne blev randomiseret til at få baloxavirmarboxil (patienter, som vejede 40 til < 80 kg, fik 40 mg, og patienter som vejede ≥ 80 kg, fik 80 mg), oseltamivir 75 mg to gange dagligt i 5 dage (kun hvis de var ≥ 20 år) eller placebo. Dosering fandt sted inden for 48 timer efter symptomdebut.

I alt 1436 patienter (hvoraf 118 var ≥ 12 år til ≤ 17 år) blev inkluderet i 2016-2017 i den nordlige halvkugles influenzasæson. Den dominerende influenzavirus-stamme i studiet var A/H3-subtype (84,8 % til 88,1 %) efterfulgt af B-type (8,3 % til 9,0 %) og A/H1N1pdm-subtypen (0,5 % til 3,0 %). Det primære virkningsendepunkt var tid til lindring af symptomer (hoste, ondt i halsen, hovedpine, tilstoppet næse, feber eller kulderystelser, muskel- eller ledsmerter og træthed) (TTAS). Der sås statistisk signifikant reduktion i TTAS for baloxavirmarboxil sammenlignet med placebo (se tabel 4).

Tabel 4. Capstone 1: Tid til lindring af symptomer (baloxavirmarboxil vs. placebo), ITTI populationen*

Tid til lindring af symptomer (median [timer])			
Baloxavirmarboxil 40/80 mg (95 % KI) N=455	Placebo (95 % KI) N=230	Forskel mellem baloxavirmarboxil og placebo (95 % KI for forskel)	P-værdi
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	<0,0001

KI: konfidensinterval

ITTI: *Intention to treat Infected*-populationen bestod af patienter, som modtog studielægemidlet og havde en bekræftet influenza diagnose. Influenzaen blev bekræftet baseret på resultater af en RT-PCR analyse på dag 1.

Når baloxavirmarboxil-gruppen blev sammenlignet med oseltamivir-gruppen var der ingen statistisk signifikant forskel i TTAS (53,5 timer vs. 53,8 timer).

Den mediane (95 % KI) TTAS var 49,3 (44,0; 53,1) og 82,1 (69,5; 92,9) timer for patienter, som var symptomatiske i > 0 til ≤ 24 timer, og 66,2 (54,4; 74,7) og 79,4 (69,0; 91,1) for patienter, som var symptomatiske i > 24 til ≤ 48 timer for henholdsvis baloxavirmarboxil og placebo.

Mediantiden til ophør af feber hos patienter behandlet med baloxavirmarboxil var 24,5 timer (95 % KI: 22,6; 26,6) sammenlignet med 42,0 timer (95 % KI: 37,4; 44,6) hos dem, der fik placebo. Der sås ingen forskel i varighed af feber i baloxavirmarboxil-gruppen sammenlignet med oseltamivir-gruppen.

Capstone 2 (1602T0832), var et randomiseret, dobbeltblindet, fase III-multicenterstudie til evaluering af virkning og sikkerhed af en oral enkelt-dosis baloxavirmarboxil givet som tablet sammenlignet med placebo og oseltamivir hos voksne og unge patienter (≥ 12 år) med ukompliceret influenza, som havde mindst én værtsfaktor, der prædisponerede for udvikling af komplikationer. Patienterne blev randomiseret til at få en enkelt oral dosis baloxavirmarboxil (iht. vægt som i Capstone 1), oseltamivir 75 mg to gange dagligt i 5 dage eller placebo. Dosering fandt sted indenfor 48 timer efter symptomdebut.

59 af de i alt 2 184 patienter var i alderen ≥ 12 år til ≤ 17 år, 446 patienter var ≥ 65 år til ≤ 74 år, 142 patienter var i alderen ≥ 75 år til ≤ 84 år og 14 patienter var ≥ 85 år. De dominerende influenza-vira i dette studie var A/H3-subtype (46,9 % til 48,8 %) og influenza B (38,3 % til 43,5 %). Det primære virkningsendepunkt var tid til bedring af influenzasymptomer (hoste, ondt i halsen, hovedpine, tilstoppet næse, feber eller kulderystelser, muskel- eller ledsmerter og træthed) (TTIS). Der sås statistisk signifikant reduktion i TTIS for baloxavirmarboxil sammenlignet med placebo (tabel 5).

Tabel 5. Capstone 2: Tid til bedring af influenzasymptomer (baloxavirmarboxil vs. placebo), ITTI populationen

Tid til bedring af influenzasymptomer (median [timer])			
Baloxavirmarboxil 40/80 mg (95 % KI) N=385	Placebo (95 % KI) N=385	Forskel mellem baloxavirmarboxil og placebo (95 % KI for forskel)	P-værdi
73,2 (67,5; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	<0,0001

Når baloxavirmarboxil-gruppen blev sammenlignet med oseltamivir-gruppen var der ingen statistisk signifikant forskel i TTIS (73,2 timer vs. 81,0 timer).

Den mediane (95 % KI) TTIS var 68,6 (62,4; 78,8) og 99,1 (79,1; 112,6) timer for patienter, som var symptomatiske i > 0 til ≤ 24 timer og 79,4 (67,9; 96,3) og 106,7 (92,7; 125,4) timer for patienter, som var symptomatiske i > 24 til ≤ 48 timer for henholdsvis baloxavirmarboxil og placebo.

Hos patienter inficeret med type A/H3-virus var den mediane TTIS kortere i baloxavirmarboxil-gruppen end i placebo-gruppen, men ikke sammenlignet med oseltamivir-gruppen (se tabel 6). I subgruppen af patienter inficeret med type B-virus, var den mediane TTIS kortere i baloxavirmarboxil-gruppen end i såvel placebo- som oseltamivir-gruppen (se tabel 6).

Tabel 6. Tid til bedring af symptomer iht. influenzavirus-subtype, ITTI populationen

Tid til bedring af symptomer (timer) Median [95 % KI]			
Virus	Baloxavirmarboxil	Placebo	Oseltamivir
A/H3	75,4 [62,4; 91,6] N= 180	100,4 [88,4; 113,4] N= 185	68,2 [53,9; 81,0] N= 190
B	74,6 [67,4; 90,2] N= 166	100,6 [82,8; 115,8] N= 167	101,6 [90,5; 114,9] N= 148

Mediantiden til ophør af feber var 30,8 timer (95 % KI: 28,2; 35,4) i baloxavirmarboxil-gruppen sammenlignet med 50,7 timer (95 % KI: 44,6; 58,8) i placebo-gruppen. Der sås ingen tydelige forskelle mellem baloxavirmarboxil-gruppen og oseltamivir-gruppen.

Den overordnede forekomst af influenza-relaterede komplikationer (død, hospitalisering, sinusitis, otitis media, bronkitis og/eller lungebetændelse) var 2,8 % (11/388 patienter) i baloxavirmarboxil-gruppen sammenlignet med 10,4 % (40/386 patienter) i placebo-gruppen. Den lavere overordnede forekomst af influenza-relaterede komplikationer i baloxavirmarboxil-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen skyldtes primært lavere incidens af bronkitis (1,8 % vs. 6,0 %) og sinusitis (0,3 % vs. 2,1 %).

Pædiatriske patienter (1 - < 12 år)

Ministone-2 (CP40563) var et randomiseret dobbeltblindet, multicenter, aktivt kontrolleret studie, designet til at vurdere sikkerheden, virkningen og farmakokinetikken af en enkeltdosis granulat til oral suspension af baloxavirmarboxil sammenlignet med oseltamivir hos i øvrigt raske pædiatriske patienter (1 - < 12 år) med influenzalignende symptomer.

I alt 173 patienter blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få en oral enkeltdosis baloxavirmarboxil baseret på kropsvægt (2 mg/kg til patienter med en vægt på < 20 kg, eller 40 mg til patienter med en vægt på ≥ 20 kg) eller oseltamivir (dosis baseret på kropsvægt) i 5 dage. Patienterne kunne få paracetamol efter behov. Patienter med værtsfaktorer, der prædisponerede dem for at udvikle komplikationer (14 % (25/173)) var inkluderet i studiet. Den dominerende influenzavirusstamme i dette studie var A/H3-subtypen. Det primære formål var at sammenligne sikkerheden af en enkelt dosis baloxavirmarboxil med oseltamivir administreret to gange dagligt i 5 dage. Et sekundært formål var at sammenligne virkningen af baloxavirmarboxil med oseltamivir baseret på virkningsendepunkterne, herunder tid indtil lindring af tegn og symptomer på influenza (hoste og nasale symptomer, tid indtil tilbagevenden til normal helbredstilstand og aktivitet samt varighed af feber).

Tid indtil lindring af tegn og symptomer på influenza var sammenlignelig mellem baloxavirmarboxil-gruppen (median 138,1 timer [95 % KI: 116,6; 163,2]) og oseltamivir-gruppen (median 150 timer [95 % KI: 115,0; 165,7]), se tabel 7.

Tabel 7 Tid indtil lindring af tegn og symptomer på influenza, ITTI populationen

Tiden til lindring af symptomer (median [timer])	
Baloxavirmarboxil (95 % KI) N=80	Oseltamivir (95 % KI) N=43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Den gennemsnitlige varighed af feber var sammenlignelig mellem baloxavirmarboxil-gruppen (41,2 timer [95 % KI: 24,5; 45,7]), og oseltamivir-gruppen (46,8 timer [95 % KI: 30,0; 53,5]). Den overordnede forekomst af influenza-relaterede komplikationer (død, hospitalisering, lungebetændelse, bronkitis, sinusitis, otitis media, encefalitis/encefalopati, feberkrampe, myositis) var 7,4 % (6/81 patienter) hos baloxavirmarboxil-gruppen og 7 % (3/43 patienter) i oseltamivir-gruppen. Forekomsten af otitis media var 3,7 % (3/81 patienter) i baloxavirmarboxil-gruppen og 4,7 % (2/43 patienter) i oseltamivir-gruppen. Sinusitis, lungebetændelse og bronkitis forekom hver hos en patient i baloxavirmarboxil-gruppen og feberkrampe forekom hos en patient i oseltamivir-gruppen.

Influenzaprofylakse efter eksponering

Studie 1719T0834 var et fase III, randomiseret, dobbeltblindet, multicenterstudie udført hos 749 personer i Japan for at evaluere virkningen og sikkerheden af en enkelt oral dosis af baloxavirmarboxil givet som tablet eller en enkelt dosis af baloxavirmarboxil givet som granulat sammenlignet med placebo ved influenzaprofylakse efter eksponering. Personerne var samboende med influenza-inficerede indekspatienter.

Der var 607 personer i alderen > 12 år og 142 personer i alderen 1 til < 12 år, som enten fik baloxavirmarboxil doseret på baggrund af kropsvægt (som i behandlingsstudierne) eller placebo. Størstedelen af patienterne (73,0 %) blev inkluderet indenfor 24 timer efter symptomdebut hos gruppen af indekspatienter. De dominerende influenzavirus-stammer hos indekspatienterne var A/H3-subtype (48,6 %) og A/H1N1pdm-subtype (47,5 %) efterfulgt af influenza B (0,7 %).

Det primære virkningsendepunkt var andelen af samboende testpersoner, der blev inficeret med influenzavirus og debuterede med feber og mindst ét respiratorisk symptom i perioden fra dag 1 til dag 10.

Der sås statistisk signifikant reduktion i andelen af testpersoner med laboratoriebekræftet klinisk influenza fra 13,6 % i placebo-gruppen til 1,9 % i baloxavirmarboxil-gruppen (se tabel 8).

Tabel 8. Andel af testpersoner med influenzavirus, feber og mindst ét respiratorisk symptom (baloxavir vs. placebo)

Andel af testpersoner med influenzavirus, feber og mindst ét respiratorisk symptom (%) mITT* population			
Baloxavirmarboxil (95 % KI)	Placebo (95 % KI)	Justeret risiko-ratio (95 % KI for risiko-ratio)	P-værdi
N=374 1,9 (0,8; 3,8)	N=375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Andel af patienter ≥ 12 år med influenzavirus, feber og mindst et luftvejssymptom (%)			
N=303 1,3 (0,4; 3,3)	N=304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	<0,0001
Andel af patienter i alderen 1 til < 12 år med influenzavirus, feber og mindst et respiratorisk symptom (%)			
N = 71 4,2 (0,9; 11,9)	N = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

*mITT: Modificeret *intention-to-treat*. mITT populationen inkluderede alle randomiserede patienter, der modtog studielægemidlet og havde post-baseline effektdata tilgængelig blandt husstandsmedlemmer af influenza inficerede indeks patienter. mITT populationen blev analyseret som randomiserede.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Xofluza i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til behandling af influenza og influenzaprophylakse (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration omdannes baloxavirmarboxil i udstrakt grad til dets aktive metabolit, baloxavir. Plasmakoncentrationen af baloxavirmarboxil er meget lav eller under kvantificeringsgrænsen ($< 0,100$ ng/ml).

Efter administration af en enkelt oral på 80 mg baloxavirmarboxil var tiden til opnåelse af maksimal plasmakoncentration ($T_{\max}$) ca. 4 timer i fastende tilstand. Den absolutte biotilgængelighed af baloxavir efter oral dosering af baloxavirmarboxil er ikke fastlagt.

Virkning af mad

Et studie til vurdering af virkning af mad, der involverede administration af baloxavirmarboxil til raske frivillige, i fastende tilstand og sammen med et måltid (ca. 400 til 500 kalorier inklusive 150 kalorier fra fedt), indikerede, at baloxavirs $C_{\max}$ og AUC faldt med henholdsvis 48 % og 36 % ved administration i forbindelse med et måltid. $T_{\max}$ var uændret ved tilstedeværelse af mad. I kliniske studier sås ingen klinisk relevante forskelle i virkning, når baloxavir blev taget med vs. uden mad.

Fordeling

I et *in vitro*-studie var baloxavirs binding til humane serumproteiner, primært albumin, 92,9 % til 93,9 %. Baloxavirs tilsyneladende fordelingsvolumen under den terminale eliminationsfase (V_z/F) efter administration af en enkelt oral dosis baloxavirmarboxil er ca. 1 180 liter hos kaukasiske testpersoner og 647 liter hos japanske testpersoner.

Biotransformation

Baloxavir metaboliseres primært af UGT1A3 til dannelsen af et glucuronid med et mindre bidrag fra CYP3A4 til dannelsen af et sulfoxid.

Lægemiddelinteraktionsstudier

Baseret på *in vitro* og *in vivo* lægemiddelinteraktions (*drug-drug interactions*, DDI)-studier, forventes baloxavirmarboxil og baloxavir ikke at inhibere isoenzymerne af CYP- eller UGT-familierne eller at medføre relevant induktion af CYP enzymerne.

Baseret på *in vitro* transporterstudier og *in vivo* DDI-studier, forventes der ingen relevant farmakokinetisk interaktion mellem baloxavirmarboxil eller baloxavir og lægemidler, der er substrater for følgende transportere: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2K.

Udskillelse

Efter administration af en enkelt oral dosis på 40 mg [^{14}C]-mærket baloxavirmarboxil var andelen af den totale radioaktivitet, der blev udskilt i fæces, 80,1 % af den administrerede dosis, mens urinen stod

for 14,7 % (3,3 % og 48,7 % af den administrerede dosis blev udskilt som baloxavir i hhv. urin og fæces).

Elimination

Den tilsyneladende eliminationshalveringstid ($t_{1/2,z}$) for baloxavir efter en enkelt oral administration baloxavirmarboxil er 79,1, 50,3 og 29,4 timer hos hhv. kaukasiske voksne, unge og pædiatriske testpersoner.

Linearitet/non-linearitet

Efter en enkelt oral administration baloxavirmarboxil, udviser baloxavir lineær farmakokinetik inden for dosisområdet 6 mg til 80 mg.

Særlige populationer

Kropsvægt

Kropsvægt er en signifikant kovariant for baloxavirs farmakokinetik baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse. Dosisanbefalinger for baloxavirmarboxil er baseret på kropsvægt hos både voksne og pædiatriske patienter (se pkt. 4.2).

Køn

En farmakokinetisk populationsanalyse har ikke identificeret, at køn skulle påvirke baloxavirs farmakokinetik i klinisk betydningsfuld grad. Dosisjustering på baggrund af køn er ikke nødvendig.

Race

På baggrund af en farmakokinetisk populationsanalyse er race, i tillæg til kropsvægt, en kovariant for oral clearance (CL/F) af baloxavir; dosisjustering af baloxavirmarboxil baseret på race er dog ikke nødvendig.

Alder

En farmakokinetisk populationsanalyse anvendende plasmakoncentrationer af baloxavir fra kliniske studier hos testpersoner i alderen 1 til 64 år identificerede ikke alder som en relevant kovariant for baloxavirs farmakokinetik.

Pædiatrisk population

Der er indsamlet farmakokinetiske data for baloxavir blandt patienter i alderen 1 til < 12 år. Disse data viser, at et doseringsregime baseret på kropsvægt (2 mg/kg op til 20 kg og 40 mg for ≥ 20 kg) giver en lignende baloxavir-eksponering på tværs af kropsvægtkategorierne hos pædiatriske patienter så vel som en lignende eksponering hos voksne og unge, som for en 40 mg dosis baloxavirmarboxil. Farmakokinetikken for baloxavir hos pædiatriske patienter under 1 år er ikke fastlagt.

Ældre

Farmakokinetiske data indsamlet hos 181 patienter ≥ 65 år viser, at plasmaeksponeringen for baloxavir svarede til den, der sås hos patienter i alderen ≥ 12 til 64 år.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke observeret klinisk betydningsfulde forskelle mellem baloxavirs farmakokinetik hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B) og raske kontroller med normal leverfunktion.

Farmakokinetikken hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke undersøgt (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke undersøgt om nedsat nyrefunktion påvirker baloxavirmarboxil eller baloxavirs farmakokinetik. Nedsat nyrefunktion forventes ikke at ændre eliminationen af baloxavirmarboxil eller baloxavir.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, akut toksicitet og toksicitet efter gentagne doser.

Forlængelse af PT og APTT blev observeret hos rotter ved eksponeringer som mindst svarede til den humane eksponering, baseret på AUC_{0-24t} under specifikke eksperimentelle betingelser, dvs. fastende og når føden enten var autoklaveret eller strålebehandlet, hvilket resulterede i vitamin K begrænsende/manglende betingelser. Disse virkninger blev ikke observeret i abestudier, som varede i op til 4 uger og hvor den højeste dosis var 8 gange den humane eksponering, baseret på AUC_{0-24t} . De antages at være af begrænset klinisk relevans.

Der er ikke udført carcinogenicitetsstudier med baloxavirmarboxil.

Prodrug'et baloxavirmarboxil, og dets aktive form baloxavir, var ikke betragtet genotoksiske, da de var negative i bakterielle tilbage mutations tests (Ames tests), mikronucleustests med dyrkede pattedyrsceller, og da baloxavirmarboxil var negativ i en *in vivo*-gnavermikronucleustest.

Baloxavirmarboxil påvirkede ikke fertiliteten, når det blev givet oralt til han- og hunrotter i doser, der gav en eksponering svarende til 5 gange den humane eksponering baseret på AUC_{0-24t} .

Baloxavirmarboxil forårsagede ikke misdannelser hos rotter eller kaniner.

Det orale embryo-føtale udviklingsstudie med baloxavirmarboxil hos rotter med daglige doser fra gestationsdag 6 til 17 viste ikke tegn på maternel eller føtal toksicitet op til den højeste testede dosis, som gav en eksponering, der svarede til 5 gange den humane eksponering baseret på AUC_{0-24t} .

Hos kaniner forårsagede en dosis, der gav en eksponering svarende til 14 gange den humane eksponering baseret på AUC_{0-24t} efter MHRD, maternel toksicitet medførende aborter og en signifikant øget incidens af fostre med skeletale variationer (cervikale ribben). De skeletale variationer blev reabsorberet under vækstprocessen af tilstødende cervikale vertebrae. En dosis, der giver eksponering svarende til 6 gange den humane eksponering baseret på AUC_{0-24t} , var uden bivirkninger hos kaniner.

Det præ- og postnatale studie med rotter viste ingen lægemiddelrelaterede negative fund hos moderdyr eller unger op til den højeste testede dosis, som gav en eksponering svarende til 5 gange den humane eksponering baseret på AUC_{0-24t} .

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Colloidal siliciumdioxid (E551)
Hypromellose (E464)
Maltitol (E965)
Mannitol (E421)
Povidon (K25) (E1201)
Natriumklorid
Jordbærearoma (inklusive propyleneglycol)
Sukralose (E955)
Talcum (E553b)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

Bruges inden for 10 timer efter rekonstitution.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Før rekonstitution: Dette lægemiddel kræver ingen særlig temperaturopbevaring. Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Efter rekonstitution: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ravfarvet glasflaske med børnesikret skruelåg.

Hver æske indeholder: 1 flaske, 1 flaskeadapter, 1 målebæger, en 3 ml oral sprøjte med orange stempel og en 10 ml oral sprøjte med gennemsigtigt stempel.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Flasken må ikke rystes.

Undgå hudkontakt.

Det anbefales, at Xofluza granulat til oral suspension rekonstitueres af en sundhedsperson forud for udlevering. Patienten eller omsorgsperson kan også rekonstituere den orale suspension, hvis det er nødvendigt.

Hvis patienten eller en omsorgsperson forbereder den orale suspension, skal de rådgives om at læse indlægssedlen før forberedelse og administration.

Xofluza granulat til oral suspension bør tages med det samme eller inden for 10 timer efter rekonstitution. Bortskaf suspensionen, hvis den ikke tages i brug inden for 10 timer efter rekonstitution.

Forberedelse af oral suspension

- 1 Slå forsigtigt på bunden af flasken for at løsne granulatet.
- 2 Tilføj 20 ml afvejet drikkevand til Xofluza-granulatet.
- 3 Sving suspensionen forsigtigt rundt for at sikre, at granulatet er jævnt opløst.
- 4 Flasken må ikke rystes.
- 5 På flaskens etikette noteres tidspunktet for "Bortskaffelse" (10 timer fra tidspunktet for rekonstitution).
- 6 Angiv volumen af oral suspension (2 mg/ml), der skal udtrækkes, baseret på kropsvægt (se tabel 1).

Udseendet efter opblanding er en grålig hvid, hvid til let gul opaliserende suspension.

Der henvises til brugsvejledningen, der ligger i æsken, for komplet information om forberedelse og administration af Xofluza-granulat til oral suspension.

Tjek producentens brugsanvisning for størrelse og dimensioner af den enterale ernæringssonde.

Ved administration via den enterale ernæringssonde optrækkes suspensionen med den enterale sprøjte. Skyld med 1 ml vand før og efter enteral administration.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1500/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 7. januar 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende en PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i *benefit/risk*-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xofluza 20 mg filmovertukne tabletter
baloxavirmarboxil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder 20 mg baloxavirmarboxil.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose. Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse
Tag begge tabletter som en enkeltdosis

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1500/001

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Xofluza 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xofluza 20 mg filmovertukne tabletter
baloxavirmarboxil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xofluza 40 mg filmovertukne tabletter
baloxavirmarboxil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder 40 mg baloxavirmarboxil.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose. Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse
Tag begge tabletter som en enkeltdosis

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1500/002

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Xofluza 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xofluza 40 mg filmovertrukne tabletter
baloxavirmarboxil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 40 mg baloxavirmarboxil.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose. Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 filmoverttrukket tablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Til oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1500/004

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Xofluza 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xofluza 40 mg filmovertrukne tabletter
baloxavirmarboxil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xofluza 80 mg filmovertrukne tabletter
baloxavirmarboxil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 80 mg baloxavirmarboxil.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose. Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 filmoverttrukket tablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Til oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1500/003

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Xofluza 80 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xofluza 80 mg filmovertrukne tabletter
baloxavirmarboxil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xofluza 2 mg/ml granulat til oral suspension
baloxavirmarboxil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 flaske indeholder 40 mg baloxavirmarboxil.
Hver ml oral suspension indeholder 2 mg baloxavirmarboxil.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder desuden natrium og maltitol (E965)
Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til oral suspension
1 flaske
Indeholder desuden 1 målebæger, 1 flaskeadapter, 2 orale sprøjter (3 ml og 10 ml)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral eller enteral anvendelse efter opblanding

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Undgå hudkontakt

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt

Efter opblanding: Må ikke omrystes. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C og skal anvendes inden for 10 timer

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Bortskaf suspensionen, hvis den ikke bruges indenfor 10 timer efter opblanding

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1500/005

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xofluza 2 mg/ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**FLASKEETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xofluza 2 mg/ml granulat til oral suspension
baloxavirmarboxil

2. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral eller enteral anvendelse efter opblanding

3. UDLØBSDATO

EXP
Bortskaf efter (tt:mm)

4. BATCHNUMMER

Batch

5. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Indeholder 40 mg baloxavirmarboxil

6. ANDET

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt

Efter opblanding: Må ikke omrystes. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C og skal anvendes indenfor 10 timer

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Xofluza 20 mg filmoovertrukne tabletter

Xofluza 40 mg filmoovertrukne tabletter

baloxavirmarboxil

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xofluza
3. Sådan skal du tage Xofluza
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Xofluza indeholder baloxavirmarboxil. Stoffet tilhører en gruppe af antivirale lægemidler, der kaldes cap-afhængige endonuclease-hæmmere.

Xofluza bruges til at behandle og forebygge influenza. Lægemidlet forhindrer influenza-virusset i at sprede sig i kroppen og hjælper dig med at komme dig hurtigere.

Anvendelse

- Xofluza bruges til at behandle influenza hos patienter på 1 år og derover, som har haft influenzasymptomer i mindre end 48 timer,
- Xofluza bruges til at forebygge influenza hos personer på 1 år og derover, som har været i tæt kontakt med én, der har eller formodes at have influenza.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xofluza

Tag ikke Xofluza

- hvis du er allergisk over for baloxavirmarboxil eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Xofluza.

Spædbørn og børn

Dette lægemiddel må ikke gives til børn, der er under 1 år. Det skyldes, at Xofluzas virkning hos denne aldersgruppe ikke er kendte.

Brug af anden medicin sammen med Xofluza

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Tag ikke Xofluza samtidig med:

- afføringsmidler, syreneutraliserende midler (antacida) eller orale kosttilskud, der indeholder jern, zink, selen, calcium eller magnesium

Disse midler kan nedsætte virkningen af Xofluza.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, bør du for en sikkerheds skyld undgå at bruge Xofluza. Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at Xofluza vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller anvende maskiner.

Xofluza indeholder laktose

Xofluza indeholder lactose (en slags sukker). Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Xofluza indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 23 mg natrium per tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Xofluza

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvornår skal du tage Xofluza

Hvis du har influenza, skal du tage Xofluza som én enkeltdosis så hurtigt som muligt inden for 48 timer efter influenzasyptomerne er begyndt.

Hvis du skal forebygge influenza, skal du tage Xofluza som én enkeltdosis, så hurtigt som muligt inden for 48 timer efter du har været sammen med en influenzasmittet person.

Så meget Xofluza, skal du tage

Dosis af Xofluza afhænger af, hvor meget du vejer. Lægen eller apotekspersonalet vil fortælle dig, hvor meget du skal tage.

Din vægt	Xofluza-dosis
< 20 kg	Se indlægssedlen for Xofluza-granulat til oral suspension
≥ 20 kg til < 80 kg	Enkeltdosis på 40 mg, der tages som - 2 x 20 mg tabletter
80 kg eller derover	Enkeltdosis på 80 mg, der tages som - 2 x 40 mg tabletter

Xofluza kan tages med eller uden mad. Tag alle tabletterne med vand.

Hvis du har taget for meget Xofluza

Hvis du ved en fejl kommer til at tage for meget Xofluza, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet for at få vejledning.

Hvis du har glemt at tage Xofluza

Hvis du har glemt at tage noget af dosis eller hele dosis, skal du tage den så hurtigt som muligt.

Ved behandling af influenza, skal Xofluza tages inden for 48 timer efter influenzasymptomerne er startet.

Ved forebyggelse af influenza, skal Xofluza tages inden for 48 timer efter tæt kontakt med én person, der vides eller mistænkes for at have influenza.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Voksne, unge og børn

Søg straks lægehjælp, hvis du oplever én eller flere af følgende alvorlige bivirkninger:

- Svær allergisk reaktion (anafylaksi) med fx hævelser i ansigtet eller huden, kløende udslæt, lavt blodtryk og vejrtrækningsbesvær.

Hyppigheden af disse bivirkninger kan ikke fastslås på baggrund af de tilgængelige data.

Andre mulige bivirkninger:

Følgende bivirkning er **ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- Kløende udslæt

Børn (1 til < 12 år)

Følgende bivirkning er **almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- Diarré, udslæt og opkast

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til

Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og æsken efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Xofluza indeholder:

- Det aktive stof er baloxavirmarboxil.
- Hver 20 mg filmovertrukket tablet indeholder 20 mg baloxavirmarboxil. Hver 40 mg filmovertrukket tablet indeholder 40 mg baloxavirmarboxil.
- Øvrige indholdsstoffer: laktose-monohydrat (se punkt 2 'Xofluza indeholder laktose'), croscarmellosenatrium ((E468) (se punkt 2 'Xofluza indeholder natrium')), povidon (K25) (E1201), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), natriumstearyl fumarat i tabletkernen og hypromellose (E464), talcum (E553b) og titandioxid (E171) i filmovertrækket.

Udseende og pakningsstørrelser

Xofluza 20 mg tabletter er hvide til lysegule, aflange, filmovertrukne tabletter med “ 772” trykt på den ene side og “20” på den anden side.

Xofluza 20 mg filmovertrukne tabletter fås i blisterpakninger med 2 stk.

Xofluza 40 mg tabletter er hvide til lysegule, aflange, filmovertrukne tabletter med “BXM40” trykt på den ene side.

Xofluza 40 mg filmovertrukne tabletter fås i blisterpakninger med 2 stk.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Malta

(Se Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88.

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel Information til patienten

Xofluza 40 mg filmovertrukne tabletter

Xofluza 80 mg filmovertrukne tabletter

baloxavirmarboxil

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xofluza
3. Sådan skal du tage Xofluza
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Xofluza indeholder baloxavirmarboxil. Stoffet tilhører en gruppe af antivirale lægemidler, der kaldes cap-afhængige endonuklease-hæmmere

Xofluza bruges til at behandle og forebygge influenza. Lægemidlet forhindrer influenzavirus i at sprede sig i kroppen og hjælper dig med at komme dig hurtigere.

Anvendelse

- Xofluza bruges til at behandle influenza hos patienter på 1 år og derover, som har haft influenzasymptomer i mindre end 48 timer.
- Xofluza bruges til at forebygge influenza hos personer på 1 år og derover, som har været i tæt kontakt med én, der har eller formodes at have influenza.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xofluza

Tag ikke Xofluza:

- hvis du er allergisk over for baloxavirmarboxil eller et af de øvrige indholdsstoffer i baloxavirmarboxil (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Xofluza.

Spædbørn og børn

Dette lægemiddel må ikke gives til børn, der er under 1 år. Det skyldes, at Xofluzas virkning hos denne aldersgruppe ikke er kendte.

Brug af anden medicin sammen med Xofluza

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Tag ikke Xofluza med:

- afføringsmidler, syreneutraliserende midler (antacida) eller orale kosttilskud, der indeholder jern, zink, selen, kalций eller magnesium

Disse midler kan nedsætte virkningen af Xofluza.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, bør du for en sikkerheds skyld undgå at bruge Xofluza. Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at Xofluza vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller anvende maskiner.

Xofluza indeholder laktose

Xofluza indeholder laktose (en slags sukker). Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Xofluza indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 23 mg natrium per tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Xofluza

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvornår skal du tage Xofluza

Hvis du har influenza, skal du tage Xofluza som én enkeltdosis så hurtigt som muligt inden for 48 timer efter, influenzasymptomerne er begyndt.

Hvis du skal forebygge influenza, skal du tage Xofluza som én enkeltdosis så hurtigt som muligt inden for 48 timer efter, du har været sammen med en influenzasmittet person.

Så meget Xofluza skal du tage

Dosis af Xofluza afhænger af, hvor meget du vejer. Lægen eller apotekspersonalet vil fortælle dig, hvor meget du skal tage.

Din vægt	Xofluza-dosis
< 20 kg	Se indlægssedlen for Xofluza-granulat til oral suspension
≥ 20 kg til < 80 kg	Enkeltdosis på 40 mg, der tages som - 1 x 40 mg tablet
80 kg eller derover	Enkeltdosis på 80 mg, der tages som - 1 x 80 mg tablet

Xofluza kan tages med eller uden mad. Tag alle tabletterne med vand.

Hvis du har taget for meget Xofluza

Hvis du ved en fejl kommer til at tage for meget Xofluza, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet for at få vejledning.

Hvis du har glemt at tage Xofluza

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du tage den så hurtigt som muligt.

Ved behandling af influenza, skal Xofluza tages inden for 48 timer efter, influenzasymptomerne er startet.

Ved forebyggelse af influenza skal Xofluza tages inden for 48 timer efter tæt kontakt med én person, der vides eller mistænkes for at have influenza.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger

Voksne, unge og børn

Søg straks lægehjælp, hvis du oplever én eller flere af følgende alvorlige bivirkninger:

- Svær allergisk reaktion (anafylaksi) med fx hævelser i ansigtet eller huden, kløende udslæt, lavt blodtryk og vejrtrækningsbesvær

Hyppigheden af disse bivirkninger kan ikke fastslås på baggrund af de tilgængelige data.

Andre mulige bivirkninger:

Følgende bivirkning er **ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- Kløende udslæt

Børn (1 til < 12 år)

Følgende bivirkning er **almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- Diarré, udslæt og opkast

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Xofluza indeholder

- Det aktive stof er baloxavirmarboxil.
- Hver 40 mg filmovertrukket tablet indeholder 40 mg baloxavirmarboxil. Hver 80 mg filmovertrukket tablet indeholder 80 mg baloxavirmarboxil.
- Øvrige indholdsstoffer: laktosemonohydrat (se punkt 2 'Xofluza indeholder laktose', croscarmellose natrium ((E468), (se punkt 2 'Xofluza indeholder natrium')), povidon (K25) (E1201), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), natriumstearyl fumarat i tabletkernen og hypromellose (E464), talcum (E553b) og titandioxid (E171) i filmovertrækket.

Udseende og pakningsstørrelser

Xofluza 40 mg tabletter er hvide til lysegule, aflange, filmovertrukne tabletter med "BXM40" trykt på den ene side.

Xofluza 40 mg filmovertrukne tabletter fås i blisterpakninger med 1 stk.

Xofluza 80 mg tabletter er hvide til lysegule, aflange, filmovertrukne tabletter med "BXM80" trykt på den ene side.

Xofluza 80 mg filmovertrukne tabletter fås i blisterpakninger med 1 stk.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

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
Roche (Hellas) A.E.
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
Roche Products (Ireland) Ltd.
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

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

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

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Malta
(Se Ireland)

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside

<http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til patienten

Xofluza 2 mg/ml granulat til oral suspension baloxavirmarboxil

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Oplysningerne i denne indlægsseddel er til dig, eller en som du er værge for – men i indlægsseddelen siger vi bare ”dig”.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xofluza
3. Sådan skal du tage Xofluza
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Xofluza indeholder baloxavirmarboxil. Stoffet tilhører en gruppe af antivirale lægemidler, der kaldes cap-afhængige endonuclease-hæmmere.

Xofluza bruges til at behandle og forebygge influenza. Lægemidlet forhindrer influenza-virusset i at sprede sig i kroppen og hjælper dig med at komme dig hurtigere.

Anvendelse

- Xofluza bruges til at behandle influenza hos patienter på 1 år og derover, som har haft influenzasymptomer i mindre end 48 timer,
- Xofluza bruges til at forebygge influenza hos personer på 1 år og derover, som har været i tæt kontakt med én, der har eller formodes at have influenza.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xofluza

Tag ikke Xofluza

- hvis du er allergisk over for baloxavirmarboxil eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Xofluza.

Spædbørn og børn

Dette lægemiddel må ikke gives til børn, der er under 1 år gamle. Det skyldes, at Xofluzas virkninger hos denne aldersgruppe ikke er kendte.

Brug af anden medicin sammen med Xofluza

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Tag ikke Xofluza samtidig med:

- afføringsmidler, syreneutraliserende midler (antacida) eller orale kosttilskud, der indeholder jern, zink, selen, calcium eller magnesium.

Disse midler kan nedsætte virkningen af Xofluza.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, bør du for en sikkerheds skyld undgå at bruge Xofluza. Spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at Xofluza vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller anvende maskiner.

Xofluza indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 23,6 mg natrium (hovedbestanddelen i bordsalt) i hver 20 ml oral suspension. Dette svarer til 1,2 % af det anbefalede daglige indtag af natrium.

Xofluza indeholder maltitol

Dette lægemiddel indeholder 700 mg maltitol i hver 20 ml oral suspension. Kontakt din læge, før du tager dette lægemiddel, hvis din læge har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Xofluza

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Undgå kontakt med huden.

Hvornår skal du tage Xofluza

Hvis du har influenza, skal du tage Xofluza som én enkeltdosis så hurtigt som muligt inden for 48 timer efter influenzasymptomerne er begyndt.

Hvis du skal forebygge influenza, skal du tage Xofluza som én enkeltdosis, så hurtigt som muligt inden for 48 timer efter du har været sammen med en influenzasmittet person.

Så meget Xofluza, skal du tage

Dosis af Xofluza afhænger af, hvor meget du vejer. Lægen eller apotekspersonalet vil fortælle dig, hvor meget du skal tage.

Patientens kropsvægt	Volumen af oral suspension efter opblanding
Op til 20 kg	1 ml pr. kg (kropsvægt)
20 kg til < 80 kg	20 ml (fra en flaske)
80 kg og derover	40 ml (fra to flasker)

Xofluza kan tages med eller uden mad (dvs. enten på tom mave eller efter et måltid). Granulat til oral suspension og den færdige suspension bør ikke blandes sammen med mad. Enhver blanding uden for anbefalingerne er på sundhedspersonens eller brugerens eget ansvar.

Xofluza kan gives via en ernæringssonde. Følg lægens og/eller apotekspersonalets anvisninger om at give Xofluza via en ernæringssonde.

Hvis du har taget for meget Xofluza

Hvis du ved en fejl kommer til at tage for meget Xofluza, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet for at få vejledning.

Hvis du har glemt at tage Xofluza

Hvis du har glemt at tage dosen, skal du tage den så hurtigt som muligt. Hvis granulaterne allerede er opblandet, tages dosen inden for 10 timer efter klargøringen af suspensionen.

Ved behandling af influenza, skal Xofluza tages inden for 48 timer efter influenzasymptomerne er startet.

Ved forebyggelse af influenza, skal Xofluza tages inden for 48 timer efter tæt kontakt med en person, der vides eller mistænkes for at have influenza.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Voksne, unge og børn

Søg straks lægehjælp, hvis du oplever én eller flere af følgende alvorlige bivirkninger:

- Svær allergisk reaktion (anafylaksi) med fx hævelser i ansigtet eller huden, kløende udslæt, lavt blodtryk og vejrtrækningsbesvær.

Hyppigheden af disse bivirkninger kan ikke fastslås på baggrund af de tilgængelige data.

Andre mulige bivirkninger:

Følgende bivirkning er **ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- Kløende udslæt

Børn (1 til < 12 år)

Følgende bivirkninger er **almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- Diarré, udslæt og opkast

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Før opblanding: Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Efter opblanding: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C og skal bruges inden for 10 timer.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Xofluza indeholder:

- Det aktive stof er baloxavirmarboxil.
- Hver flaske med granulat til oral suspension indeholder 40 mg baloxavirmarboxil.
- Øvrige indholdsstoffer: colloidal siliciumdioxid (E551), hypromellose (E464), maltitol ((E965), se afsnit 2 "Xofluza indeholder maltitol"), mannitol (E421), povidon (K25) (E1201), natriumklorid (se afsnit 2 "Xofluza indeholder natrium"), jordbærearoma (inklusive propyleneglycol), sukralose (E955) og talkum (E553b).

Udseende og pakningsstørrelser

- Xofluza-granulat er hvidt til lysegult.
- Xofluza 2 mg/ml granulat til oral suspension leveres i en ravfarvet flaske med børnesikret hvidt skruelåg og indeholder 40 mg granulat til opblanding med 20 ml drikkevand.
- Hver æske indeholder 1 flaske, 1 flaskeadapter (som hjælper med at få den opblandede Xofluza oral suspension op i sprøjten), 1 målebæger (til afmåling af 20 ml drikkevand), 1 oral sprøjte med 3 ml og 1 oral sprøjte med 10 ml (til at give den rette mængde lægemiddel via munden). Hver oral sprøjte har milliliterangivelser (ml) (se billederne i *Brugsvejledningen*).

Læs brugsvejledningen for oplysninger om, hvordan man klargør den orale suspension, og hvordan man afmåler og tager eller giver lægemidlet.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Malta

(Se Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88.

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Denne indlægsseddel blev senest ændret

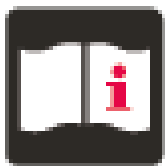
Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Brugsvejledning

Xofluza 2 mg/ml granulat til oral suspension

Baloxavirmarboxil



Læs hele denne Brugsvejledning i sin helhed før opblanding og/eller før der gives Xofluza.

Bed lægen og/eller apotekspersonalet vise dig, hvordan du bruger Xofluza.

Informationen i denne vejledning er beregnet til dig eller en person du passer, men i denne vejledning bruger vi blot ”du”.

Opbevaring

- Før opblanding: Flasken skal være tæt tillukket for at beskytte mod fugt.
- Efter opblanding: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C og skal bruges inden for 10 timer.
- Hvis Xofluza har været udsat for temperaturer over det anbefalede, skal det bortskaffes (se *trin 15*).
- Xofluza skal opbevares utilgængeligt for børn.

Vigtig information

- Vask hænder før og efter brug af Xofluza.
- Vask med vand og sæbe, hvis du får Xofluza-suspension på huden eller andre overflader.
- Tjek udløbsdatoen og om produktet er beskadiget før brug.
- Hvis du har fået Xofluza som en suspension, skal du kontrollere tidspunktet for opblanding og anvende det straks eller inden for 10 timer efter opblanding.
- Xofluza kan gives via en ernæringssonde. Følg lægens eller apotekspersonalets anvisninger for, hvordan man giver Xofluza via en ernæringssonde.
- × Xofluza **må ikke** rystes.

Dosering

- Administration af Xofluza er forskellig afhængig af patientens vægt.
- Se tabellen i *trin 17* for at finde den rigtige dosis.
 - Hvis du stadig er i tvivl, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet.
- Xofluza oral suspension tages som en enkelt engangsdosis.
- **Giv XOFLUZA umiddelbart efter opløsning.**
 - Hvis det ikke er muligt at give Xofluza med det samme, skal det bruges inden for 10 timer efter opblanding.
- Alle eventuelle ubrugte portioner skal bortskaffes efter administration.
- Xofluza oral suspension **må ikke** genbruges til en anden person.

TRIN 1: INDEN DU STARTER

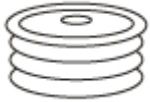
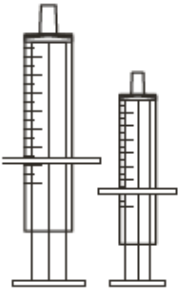
Tjek lægemidlets form

1. Tjek om Xofluza allerede er blevet opblandet af apotekspersonalet.
2. Tjek udløbsdatoen, og om produktet er beskadiget inden brug.

Opbevaring

- Granulat til oral suspension (før opblanding med vand):
 - ✗ Flasken skal være tæt tillukket for at beskytte mod fugt.
- Opblandet oral suspension:
 - Skal bruges straks efter opblanding sammen med drikkevand. Hvis det ikke er muligt at give det opblandede produkt med det samme, kan det opbevares i op til 10 timer (ikke over 30 °C).
- Xofluza skal opbevares utilgængeligt for børn.

Tjek æskens indhold

	1 flaske med Xofluza
	1 målebæger
	1 flaskeadapter
	2 orale sprøjter: 3 ml og 10 ml

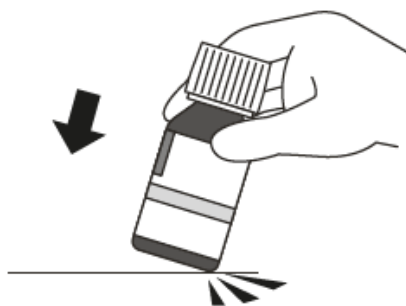
✗ **Anvend ikke** hvis indholdet af æsken bliver væk eller beskadiget.

TRIN 2: KLARGØRING AF XOFLUZA

3. Hvis apotekspersonalet har opblandet lægemidlet og flasken indeholder væske, skal du gå til **TRIN 3: DOSERING**, ellers fortsæt med at læse.
4. Vask hænderne før og efter du anvender Xofluza.

Frigør granulatet og åbn flasken

5. Slå forsigtigt bunden af flasken mod en hård overflade for at løsne Xofluza-granulatet.



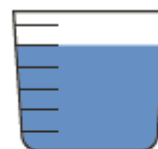
6. Flasken åbnes ved at trykke låget ned og dreje i den retning, der angives af pilen.
- Behold låget, så suspensionen kan svinges rundt.



Tilsæt 20 ml drikkevand til granulatet

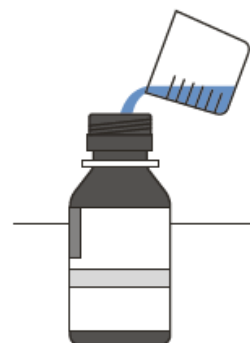
× Der skal **ikke** tilsættes vand, hvis flasken indeholder en suspension og allerede er blevet opblandet af apotekspersonalet

7. Skyl målebægret (medfølger) inden brug.
8. Hæld 20 ml stuetempereret drikkevand ned i målebægret. Tjek, at der er præcis 20 ml i bægret.



20 ml

9. Hæld vandet ned i flasken.

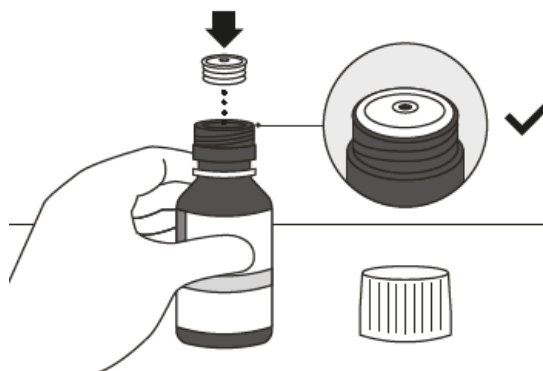


× **Brug ikke** fødevarer eller andre væsker end drikkevand til at opblande Xofluza oral suspension med.

Indsæt flaskeadapteren

10. Hold flasken på bordet med den ene hånd.
11. Indsæt flaskeadapteren i flaskens åbning og tryk den ned.
- Flaskeadapteren skal være trykket helt ned

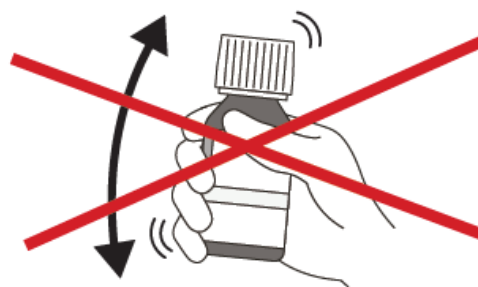
mod flaskeåbningen.



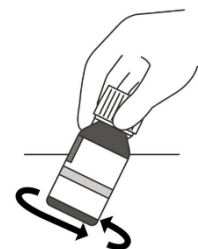
12. Skru låget stramt på flasken igen.



Flasken **må ikke** rystes.
Omrystning vil danne skum og kan
medføre forkert dosering.



13. Tag fat om flaskens låg og sving den forsigtigt
rundt i 1 minut.



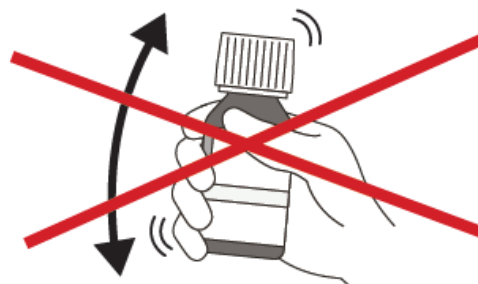
14. Opbevar Xofluza ved stuetemperatur (ikke over 30 °C) og anvend straks efter opblanding.
Hvis det ikke kan bruges med det samme, skal det dog bruges inden for 10 timer efter
opblanding.

TRIN 3: DOSERING

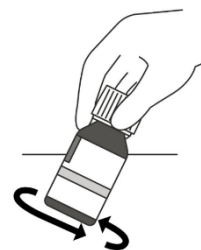
15. Sørg for, at Xofluza har været opbevaret ved stuetemperatur (ikke over 30 °C), og at det er
blevet blandet inden for de seneste 10 timer. Ellers må det ikke bruges, og du skal kontakte
lægen eller apotekspersonalet.



Flasken **må ikke** rystes.
Omrystning vil danne skum og kan
medføre forkert dosering.



16. Tag fat om flaskens låg og sving den forsigtigt rundt i 1 minut.



Vælg oral sprøjte

17. Anvend den dosis, som du har fået af lægen eller apotekspersonalet eller vælg dosis på basis af kropsvægt (se nedenstående tabel). Hvis du er i tvivl om dosis, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet.

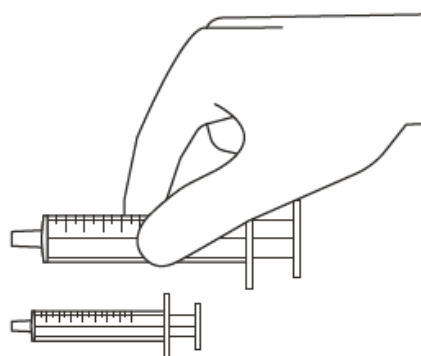
Patientens kropsvægt	Dosis af oral suspension
Op til 20 kg	1 ml pr. kg kropsvægt
20 kg til < 80 kg	20 ml (fra en flaske)
80 kg og derover	40 ml (fra to flasker)

Eksempel: Et barn, der vejer 12 kg, skal have en dosis på 12 ml Xofluza oral suspension.

18. Vælg den orale sprøjte efter størrelsen af dosis.

- Hvis dosen er over 10 ml, skal du tage lægemidlet to gange fra flasken med den store sprøjte.
- Hvis der skal bruges mindre end 3 ml anden gang, skal du bruge den lille sprøjte.

Hvis du er i tvivl om hvilken oral sprøjte, du skal bruge, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet.



Eksempel: Til en fuld dosis på 12 ml, skal der trækkes 10 ml op i den store sprøjte og derefter 2 ml op i den lille sprøjte.

× Sprøjterne **må ikke** fyldes over måleskalaen. Giv flere doser med en sprøjte to gange eller med to sprøjter.

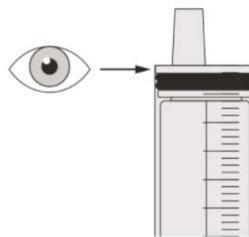
Åbn flasken

19. Flasken åbnes ved at trykke låget ned og dreje i den retning, der angives af pilen.
- Gem låget, så flasken kan lukkes efter brug.

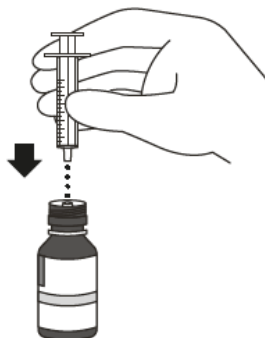


Indsæt sprøjten

20. Tryk stemplet på den orale sprøjte helt i bund for at fjerne eventuel luft.



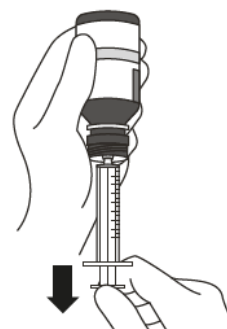
21. Lad flasken stå på bordet og stik spidsen af sprøjten ned i flaskeadapteren.



Træk suspensionen ud

22. Fyld sprøjten forsigtigt ved at vende flasken og sprøjten med bunden opad.

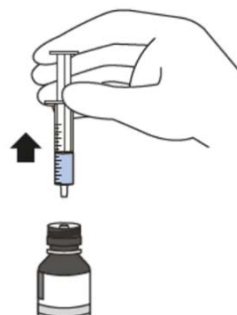
23. Sørg for, at sprøjten sidder fast i flaskeadapteren, træk forsigtigt stemplet tilbage for at trække den ønskede mængde suspension op i sprøjten – indtil stemplet er ud for den ønskede måleangivelse på sprøjten.



Fjern sprøjten

24. Hold stemplet fast (ellers kan det bevæge sig) og vend flasken og sprøjten, så flasken står på bordet.

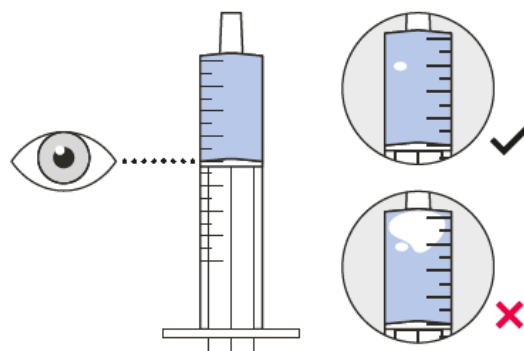
25. Fjern den orale sprøjte fra flaskeadapteren.



Tjek mængden i sprøjten

26. Med spidsen af sprøjten pegende opad, skal du tjekke, at:

- Du har udtrukket den rigtige mængde.
- Der ikke er store bobler.



Bemærk: Hvis du ikke har udtrukket den rigtige mængde, eller hvis der er store bobler inde i sprøjten, skal du sætte sprøjten tilbage i flaskeadapteren og presse lægemidlet ned i flasken igen og derefter udtrække lægemidlet igen (start ved *trin 22*).

× Sprøjterne **må ikke** fyldes over måleskalaen. Giv flere doser med en sprøjte to gange eller med to sprøjter.

TRIN 4: AT GIVE DOSEN



Giv ikke Xofluza direkte i halsen eller for hurtigt, da det kan medføre kvælning.

27. Sid oprejst for at undgå at blive kvalt i suspensionen.

28. Sæt den orale sprøjte ind i munden med spidsen langs kinden.



29. Tryk langsomt stemplet helt i bund. Sørg for at lægemidlet bliver sunket.

Bemærk: Hvis der ved fuld dosis kræves, at der udtrækkes lægemiddel fra flasken flere gange, skal du starte igen fra *trin 20*.

TRIN 5: EFTER ADMINISTRATION

30. Du kan drikke noget vand efter lægemidlet er blevet givet.



31. Luk flasken med overskydende Xofluza suspension og aflever den på apoteket eller på det lokale indsamlingssted.

Bortskaf orale sprøjter sammen med husholdningsaffald.



32. Vask dine hænder.

- × Lægemidler **må ikke** smides i afløbet eller i skraldespanden.
- × Xofluza oral suspension **må ikke** genbruges til andre personer.