

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xofluza 20 mg Filmtabletten
Xofluza 40 mg Filmtabletten
Xofluza 80 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Xofluza 20 mg

Jede Tablette enthält 20 mg Baloxavir marboxil.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 77,9 mg Lactose-Monohydrat.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Xofluza 40 mg

Jede Tablette enthält 40 mg Baloxavir marboxil.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 155,8 mg Lactose-Monohydrat.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Xofluza 80 mg

Jede Tablette enthält 80 mg Baloxavir marboxil.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 311,6 mg Lactose-Monohydrat.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Xofluza 20 mg

Weiß bis hellgelbe längliche Filmtabletten mit einer Länge von ca. 8,6 mm und der Prägung „Ⓢ 772“ auf einer Seite und „20“ auf der anderen Seite.

Xofluza 40 mg

Weiß bis hellgelbe längliche Filmtabletten mit einer Länge von ca. 11,1 mm und der Prägung „BXM 40“ auf einer Seite.

Xofluza 80 mg

Weiß bis hellgelbe längliche Filmtabletten mit einer Länge von ca. 16,1 mm und der Prägung „BXM 80“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Influenza

Xofluza wird angewendet bei Patienten ab 1 Jahr zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza.

Postexpositions-Prophylaxe der Influenza

Xofluza wird zur Postexpositions-Prophylaxe einer Influenza bei Personen ab 1 Jahr angewendet.

Xofluza sollte in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Behandlung der Influenza

Eine Einmaldosis Baloxavir marboxil ist baldmöglichst innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome einzunehmen.

Postexpositions-Prophylaxe der Influenza

Eine Einmaldosis Baloxavir marboxil ist nach engem Kontakt mit einer Person mit bestätigter oder vermuteter Influenza baldmöglichst innerhalb von 48 Stunden einzunehmen (siehe Abschnitt 5.1).

Erwachsene, Jugendliche, Kinder und Kleinkinder (≥ 1 Jahr)

Die empfohlene orale Einzeldosis Baloxavir marboxil wird anhand des Körpergewichts bestimmt (siehe Tabelle 1).

Erwachsene, Jugendliche und Kinder, die keine Tabletten schlucken können oder Schwierigkeiten beim Schlucken haben, oder solche, die eine enterale Anwendung benötigen, können stattdessen mit Xofluza Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen behandelt werden. Siehe Fachinformation von Xofluza Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Tabelle 1: Dosis von Baloxavir marboxil nach Körpergewicht des Patienten (≥ 1 Jahr)

Körpergewicht des Patienten	Empfohlene orale Dosis
< 20 kg	Siehe Fachinformation von Xofluza Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
≥ 20 kg - < 80 kg	Einmaldosis von 40 mg als

	1 x 40 mg Tabletten ODER 2 x 20 mg Tabletten eingenommen
≥ 80 kg	Einmaldosis von 80 mg als 1 x 80 mg Tabletten ODER 2 x 40 mg Tabletten eingenommen

Es liegen keine klinischen Daten zur wiederholten Anwendung von Baloxavir marboxil zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza oder zur Postexpositions-Prophylaxe innerhalb einer Influenzasaison vor.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Baloxavir marboxil ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) nicht erwiesen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Baloxavir marboxil bei Kindern < 1 Jahr ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sind mit Wasser einzunehmen.

Xofluza kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Xofluza darf nicht mit Produkten eingenommen werden, die polyvalente Kationen enthalten, dazu gehören Laxantien, Antazida oder orale Ergänzungspräparate mit Eisen, Zink, Selen, Calcium oder Magnesium (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lactose-Intoleranz

Xofluza enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Baloxavir marboxil oder dessen aktiven Metaboliten Baloxavir

Produkte, die polyvalente Kationen enthalten, können die Plasmakonzentrationen von Baloxavir verringern. Xofluza darf nicht mit Produkten eingenommen werden, die polyvalente Kationen enthalten, dazu gehören Laxantien, Antazida oder orale Ergänzungspräparate mit Eisen, Zink, Selen, Calcium oder Magnesium.

Immunantwort gegen das Influenzavirus

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Influenza-Impfstoffen und Baloxavir marboxil durchgeführt. In Studien mit natürlich erworbener und experimenteller Influenza beeinträchtigte Xofluza die humorale Antikörperreaktion auf die Influenzainfektion nicht.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Baloxavir marboxil bei Schwangeren.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, die Anwendung von Xofluza während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Baloxavir marboxil oder Baloxavir beim Menschen in die Muttermilch übertreten. Baloxavir marboxil und dessen Metabolite treten in die Milch von laktierenden Ratten über.

Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter muss eine Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen abubrechen oder auf die Behandlung mit Xofluza zu verzichten.

Fertilität

Tierstudien ergeben keinen Hinweis darauf, dass Baloxavir marboxil eine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xofluza hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden nach der Markteinführung beobachtet, darunter Berichte von Anaphylaxie/anaphylaktischen Reaktionen und weniger schweren Formen von Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Urtikaria und Angioneurotisches Ödem. Von diesen Nebenwirkungen wurde nur Urtikaria in klinischen Studien mit einer geschätzten Häufigkeitskategorie von „gelegentlich“ beobachtet.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in der Zeit nach der Markteinführung unter Anwendung von Baloxavir marboxil identifiziert (Tabelle 2), basierend auf spontanen Fallberichten und auf Fällen aus nicht interventionellen Studien. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und entsprechender Häufigkeitskategorie aufgeführt, wobei folgende Konvention verwendet wurde: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Nebenwirkungen nach der Markteinführung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern

Systemorganklasse (SOK)	Nebenwirkung (Bevorzugter Begriff, MedDRA)	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaxie	Nicht bekannt
	Anaphylaktische Reaktionen	Nicht bekannt
	Hypersensitivität	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Urtikaria*	Gelegentlich
	Angioneurotisches Ödem	Nicht bekannt

* Die Häufigkeit von Urtikaria basiert auf Daten aus klinischen Studien mit Erwachsenen und Jugendlichen. Die anderen oben genannten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien nicht berichtet.

Kinder und Jugendliche

Die Daten zum Sicherheitsprofil bei pädiatrischen Patienten (1 bis < 12 Jahre) stammen aus Behandlungs- und Postexpositionsprophylaxe-Studien. In Tabelle 3 sind Nebenwirkungen dargestellt, die in klinischen Studien identifiziert wurden.

Nach der Markteinführung wurde bei pädiatrischen Patienten über anaphylaktische Reaktionen, Anaphylaxie, Urtikaria und Angioödeme (Schwellungen des Gesichts, der Augenlider und der Lippen) berichtet (siehe Tabelle 2).

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei Kindern aus klinischen Studien

Systemorganklasse (SOK)	Nebenwirkung (Bevorzugter Begriff, MedDRA)	Häufigkeit
Gastrointestinale Erkrankungen	Diarrhoe	Häufig
	Erbrechen	Häufig

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	Häufig
--	-----------	--------

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Über Überdosierungen mit Baloxavir marboxil wurde in klinischen Studien und nach der Markteinführung berichtet. Bei der Mehrzahl der Fälle wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Die Daten reichen nicht aus, um festzustellen, welche Symptome als Folge einer Überdosierung zu erwarten sind.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Xofluza. Im Falle einer Überdosierung sind standardmäßige unterstützende Therapiemaßnahmen basierend auf den Anzeichen und Symptomen des Patienten einzuleiten.

Aufgrund der hohen Serumproteinbindung ist es unwahrscheinlich, dass Baloxavir signifikant durch Dialyse entfernt wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Substanzen zur systemischen Anwendung, andere antivirale Substanzen. ATC-Code: J05AX25.

Wirkmechanismus

Baloxavir marboxil ist ein Prodrug, das durch Hydrolyse in Baloxavir umgewandelt wird. Baloxavir ist die aktive Form mit Aktivität gegen Influenza. Baloxavir wirkt auf die CAP-abhängige Endonuklease (CEN), ein Influenzavirus-spezifisches Enzym in der sauren Polymeraseeinheit (PA) des viralen RNA-Polymerase-Komplexes. Dadurch wird die Transkription von Influenzavirus-Genomen gehemmt, was wiederum zu einer Hemmung der Influenzavirus-Replikation führt.

In-vitro-Aktivität

Die Konzentration, bei der die Virusvermehrung (IC_{50}) von Baloxavir zu 50 % gehemmt wird, betrug in einem Enzyminhibitionstest 1,4 bis 3,1 nmol/l für Influenza-A-Viren und 4,5 bis 8,9 nmol/l für Influenza-B-Viren.

In einem MDCK-Zellkulturtest betrug die mediane effektive Konzentration (EC_{50}) von Baloxavir 0,73 nmol/l (n = 31; Bereich: 0,20 - 1,85 nmol/l) für Subtyp-A/H1N1-Stämme, 0,83 nmol/l (n = 33; Bereich: 0,35 - 2,63 nmol/l) für Subtyp-A/H3N2-Stämme und 5,97 nmol/l (n = 30; Bereich: 2,67 - 14,23 nmol/l) für Typ-B-Stämme.

In einem zellbasierten MDCK-Virustiter-Reduktionstest lagen die Werte für die 90 % effektive Konzentration (EC_{90}) von Baloxavir im Bereich von 0,46 bis 0,98 nmol/l für Subtyp-A/H1N1- und -

A/H3N2-Viren, 0,80 bis 3,16 nmol/l für aviäre Subtyp-A/H5N1- und -A/H7N9-Viren und 2,21 bis 6,48 nmol/l für Typ-B-Viren.

Resistenz

Viren mit der PA/I38T/F/M/N/S-Mutation, die *in vitro* oder in klinischen Studien selektiert wurden, zeigen eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Baloxavir, mit Veränderungen der EC₅₀-Werte zwischen dem 11- bis 57-Fachen bei Influenza-A-Viren und dem 2- bis 8-Fachen bei Influenza-B-Viren.

In den drei Phase-III-Studien zur Behandlung von unkomplizierter Influenza (siehe unten) wurde in Isolaten vor Behandlungsbeginn keine Resistenz gegenüber Baloxavir marboxil festgestellt. In den beiden Studien mit Erwachsenen und Jugendlichen wurden bei 36 von 370 (9,7 %) und bei 15 von 290 (5,2 %) der mit Baloxavir marboxil behandelten Patienten behandlungsbedingte Mutationen PA/I38T/M/N festgestellt, die bei keinem der mit Placebo behandelten Patienten festgestellt wurden.

In der Studie der Phase III mit Kindern und Jugendlichen wurden bei 11 von 57 (19,3 %) der mit Influenza infizierten Patienten in der Behandlungsgruppe mit Baloxavir marboxil behandlungsbedingte Mutationen, PA/I38T/M/S festgestellt.

In der Studie der Phase III zur Postexpositions-Prophylaxe (siehe unten) wurde bei 10 von 374 (2,7 %) der mit Baloxavir marboxil behandelten Studienteilnehmer die PA/I38T/M-Mutation festgestellt. Bei den mit Placebo behandelten Studienteilnehmern wurde keine PA/I38-Substitutionen festgestellt, mit Ausnahme von zwei Studienteilnehmern, die Baloxavir marboxil als Rescue-Behandlung erhalten hatten.

Baloxavir ist *in vitro* gegen Influenzaviren aktiv, die als resistent gegen Neuraminidase-Hemmer gelten. Dazu gehören Stämme mit den folgenden Mutationen: H274Y in A/H1N1, E119V und R292K in A/H3N2, R152K und D198E im Typ-B-Virus, H274Y in A/H5N1, R292K in A/H7N9.

Klinische Studien

Behandlung der unkomplizierten Influenza

Erwachsene und jugendliche Patienten

Bei Capstone 1 (1601T0831) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie der Phase III, die in Japan und den USA durchgeführt wurde. Ziel war die Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil als Tablette im Vergleich zu Placebo und zu Oseltamivir bei gesunden erwachsenen und jugendlichen Patienten (im Alter von ≥ 12 Jahre bis ≤ 64 Jahre) mit unkomplizierter Influenza zu untersuchen. Die Patienten erhielten nach der Randomisierung entweder Baloxavir marboxil (Patienten mit einem Gewicht von 40 kg bis < 80 kg erhielten 40 mg und Patienten mit einem Gewicht von ≥ 80 kg erhielten 80 mg), Oseltamivir 75 mg zweimal täglich über 5 Tage (nur, wenn sie 20 Jahre oder älter waren) oder Placebo. Die Anwendung erfolgte innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome.

Insgesamt wurden 1 436 Patienten (davon waren 118 ≥ 12 Jahre bis ≤ 17 Jahre) in der Influenzasaison 2016 - 2017 in der nördlichen Hemisphäre eingeschlossen. Der vorherrschende Influenzavirusstamm in dieser Studie war der Subtyp A/H3 (84,8 % bis 88,1 %), gefolgt von Subtyp B (8,3 % bis 9,0 %) und Subtyp A/H1N1pdm (0,5 % bis 3,0 %). Der primäre Wirksamkeitseindpunkt war die Zeit bis zum Abklingen der Symptome (*time to alleviation of symptoms* – TTAS) (Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, verstopfte Nase, Fieber oder Schüttelfrost, Gelenk- oder Muskelschmerzen und Müdigkeit). Baloxavir marboxil führte zu einer statistisch signifikanten Verringerung der TTAS im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4).

Tabelle 4: Capstone 1: Zeit bis zum Abklingen der Symptome (Baloxavir marboxil vs. Placebo), ITTI-Population*

Zeit bis zum Abklingen der Symptome (Median [Stunden])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (95%-KI) n = 455	Placebo (95%-KI) n = 230	Unterschied zwischen Baloxavir marboxil und Placebo (95%-Konfidenzintervall für die Differenz)	p-Wert
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

KI: Konfidenzintervall

*ITTI: Die Intention-to-treat infected-Population bestand aus Patienten, die die Studienmeditation aufgrund einer bestätigten Influenzadiagnose erhielten. Die Bestätigung der Influenza basierte auf den Ergebnissen von RT-PCR-Tests an Tag 1.

Beim Vergleich der Baloxavir marboxil-Gruppe mit der Oseltamivir-Gruppe gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der TTAS (53,5 Stunden vs. 53,8 Stunden).

Der Median (95%-KI) TTAS betrug bei Patienten, deren Symptombeginn zwischen > 0 bis ≤ 24 Stunden zurücklag, 49,3 (44,0; 53,1) bzw. 82,1 (69,5; 92,9) Stunden und bei Patienten, deren Symptombeginn zwischen > 24 bis ≤ 48 Stunden zurücklag, 66,2 (54,4; 74,7) bzw. 79,4 (69,0; 91,1) Stunden, jeweils für Baloxavir marboxil und Placebo.

Die mediane Zeit bis zum Abklingen des Fiebers bei mit Baloxavir marboxil behandelten Patienten betrug 24,5 Stunden (95%-KI: 22,6; 26,6) im Vergleich zu 42,0 Stunden (95%-KI: 37,4; 44,6) bei mit Placebo behandelten Patienten. Es wurde kein Unterschied in Bezug auf die Fieberdauer zwischen der Baloxavir marboxil-Gruppe und der Oseltamivir-Gruppe festgestellt.

Bei Capstone 2 (1602T0832) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie der Phase III. Die Studie hatte das Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Einmaldosis von Baloxavir marboxil als Tablette im Vergleich zu Placebo und zu Oseltamivir bei erwachsenen und jugendlichen Patienten (im Alter von ≥ 12 Jahren) mit unkomplizierter Influenza zu untersuchen. Die Studienteilnehmer hatten mindestens einen Wirtsfaktor, der sie für die Entwicklung von Komplikationen prädisponierte. Die Patienten wurden randomisiert entweder einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil (entsprechend ihres Gewichtes wie in Capstone 1), Oseltamivir 75 mg zweimal täglich über 5 Tage oder Placebo zugeteilt. Die Anwendung erfolgte innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome.

Von den insgesamt 2 184 Patienten waren 59 ≥ 12 bis ≤ 17 Jahre, 446 waren ≥ 65 bis ≤ 74 Jahre, 142 waren ≥ 75 bis ≤ 84 Jahre und 14 waren ≥ 85 Jahre alt. Die vorherrschenden Influenzavirusstämme in dieser Studie waren der Subtyp A/H3 (46,9 % bis 48,8 %) und Influenza B (38,3 % bis 43,5 %). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zur Verbesserung der Influenzasymptome (Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, verstopfte Nase, Fieber oder Schüttelfrost, Gelenk- oder Muskelschmerzen und Müdigkeit) (*time to improvement of symptoms* – TTIS). Baloxavir marboxil führte zu einer statistisch signifikanten Verringerung der TTIS im Vergleich zu Placebo (Tabelle 5).

Tabelle 5: Capstone 2: Zeit bis zur Verbesserung der Influenzasymptome (Baloxavir marboxil vs. Placebo), ITTI-Population

Zeit bis zur Verbesserung der Influenzasymptome (Median [Stunden])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (95%-KI) n = 385	Placebo (95%-KI) n = 385	Unterschied zwischen Baloxavir marboxil und Placebo (95%-KI für die Differenz)	p-Wert
73,2 (67,5; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Beim Vergleich der Baloxavir marboxil-Gruppe mit der Oseltamivir-Gruppe gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der TTIS (jeweils 73,2 Stunden vs. 81,0 Stunden).

Die mediane (95%-KI) TTIS betrug bei Patienten, deren Symptombeginn zwischen > 0 bis ≤ 24 Stunden zurücklag, 68,6 (62,4; 78,8) bzw. 99,1 (79,1; 112,6) Stunden und bei Patienten, deren Symptombeginn zwischen > 24 bis ≤ 48 Stunden zurücklag, 79,4 (67,9; 96,3) bzw. 106,7 (92,7; 125,4) Stunden, jeweils für Baloxavir marboxil und Placebo.

Bei Patienten, die mit dem Typ-A/H3-Virus infiziert waren, war die mediane TTIS in der Baloxavir marboxil-Gruppe kürzer als in der Placebo-Gruppe, aber nicht im Vergleich zur Oseltamivir-Gruppe (siehe Tabelle 6). In der Subgruppe der mit Typ-B-Virus infizierten Patienten war die mediane TTIS in der Baloxavir marboxil-Gruppe kürzer als in der Placebo- und der Oseltamivir-Gruppe (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Zeit bis zur Verbesserung der Symptome nach Influenzavirus-Subtyp, ITTI-Population

Zeit bis zur Verbesserung der Symptome (Stunden) Median [95%-KI]			
Virus	Baloxavir marboxil	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

Die mediane Zeit bis zum Abklingen des Fiebers betrug in der Baloxavir marboxil-Gruppe 30,8 Stunden (95%-KI: 28,2; 35,4), verglichen mit 50,7 Stunden (95%-KI: 44,6; 58,8) in der Placebo-Gruppe. Es wurden keine eindeutigen Unterschiede zwischen der Baloxavir marboxil-Gruppe und der Oseltamivir-Gruppe beobachtet.

Die Gesamtinzidenz influenzabedingter Komplikationen (Tod, Hospitalisierung, Sinusitis, Otitis media, Bronchitis und/oder Pneumonie) betrug in der Baloxavir marboxil-Gruppe 2,8 % (11/388 Patienten), verglichen mit 10,4 % in der Placebo-Gruppe (40/386 Patienten). Dieser Unterschied der influenzabedingten Komplikationen in der Baloxavir marboxil-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe wurde hauptsächlich durch die geringere Inzidenz von Bronchitis (1,8 % vs. 6,0 %) und Sinusitis (0,3 % vs. 2,1 %) verursacht.

Kinder (im Alter von 1 bis < 12 Jahren)

Bei der Studie Ministone-2 (CP40563) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktiv-kontrollierte Studie zur Bewertung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik einer oralen Einzeldosis von Baloxavir marboxil als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen im Vergleich zu Oseltamivir bei ansonsten gesunden Kindern (im Alter von 1 bis < 12 Jahren) mit influenzaähnlichen Symptomen.

Insgesamt 173 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder eine orale Einzeldosis Baloxavir marboxil (2 mg/kg für Patienten mit einem Gewicht von < 20 kg oder 40 mg für Patienten mit einem Gewicht von \geq 20 kg) oder 5 Tage lang Oseltamivir (körpergewichtsbasierte Dosierung). Die Patienten konnten nach Bedarf Paracetamol erhalten. Es wurden Patienten mit Risikofaktoren, die für die Entwicklung von Komplikationen prädisponiert waren (14 % [25/173]), in die Studie aufgenommen. Der vorherrschende Influenzavirusstamm in dieser Studie war der Subtyp A/H3. Das primäre Ziel war der Vergleich der Sicherheit einer Einzeldosis von Baloxavir marboxil mit einer 5-tägigen Einnahme von Oseltamivir zweimal täglich. Ein sekundäres Ziel war der Vergleich der Wirksamkeit von Baloxavir marboxil mit Oseltamivir auf Grundlage der Wirksamkeitseindpunkte, einschließlich der Zeit bis zum Abklingen der Influenzaanzeichen und –symptome (Husten und nasale Symptome, Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit und Aktivität sowie Dauer des Fiebers).

Die Zeit bis zum Abklingen der Influenzaanzeichen und –symptome war zwischen der Baloxavir marboxil-Gruppe (median 138,1 Stunden [95 % KI: 116,6; 163,2]) und der Oseltamivir-Gruppe (median 150 Stunden [95 % KI: 115,0; 165,7]) vergleichbar, siehe Tabelle 7.

Tabelle 7: Zeit bis zum Abklingen der Influenzaanzeichen und –symptome, ITTI-Population

Zeit bis zum Abklingen der Symptome (Median [Stunden])	
Baloxavir marboxil (95-%-KI) n = 80	Oseltamivir (95-%-KI) n = 43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Die mediane Dauer des Fiebers war in der Baloxavir marboxil-Gruppe (41,2 Stunden [95-%-KI: 24,5; 45,7]) und in der Oseltamivir-Gruppe (46,8 Stunden [95-%-KI: 30,0; 53,5]) vergleichbar.

Influenzabedingte Komplikationen (Tod, Hospitalisierung, Pneumonie, Bronchitis, Sinusitis, Otitis media, Enzephalitis/Enzephalopathie, Fieberkrämpfe, Myositis) traten in der Baloxavir marboxil-Gruppe bei 7,4 % (6/81 Patienten) und in der Oseltamivir-Gruppe bei 7 % (3/43 Patienten) auf. Die Inzidenz von Otitis media betrug 3,7 % (3/81 Patienten) in der Baloxavir marboxil-Gruppe und 4,7 % (2/43 Patienten) in der Oseltamivir-Gruppe. Sinusitis, Pneumonie und Bronchitis traten bei jeweils einem Patienten in der Baloxavir marboxil-Gruppe und Fieberkrämpfe bei einem Patienten in der Oseltamivir-Gruppe auf.

Postexpositions-Prophylaxe der Influenza

Bei der Studie 1719T0834 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, in Japan durchgeführte Studie der Phase III mit 749 Probanden, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil als Tablette oder einer Einmaldosis Granulat im Vergleich zu Placebo zur Postexpositions-Prophylaxe von Influenza zu untersuchen. Die Probanden waren Haushaltskontakte von influenzainfizierten Index-Patienten.

Insgesamt erhielten 607 Probanden > 12 Jahren und 142 Probanden von 1 bis < 12 Jahren entweder Baloxavir marboxil (wie in den Behandlungsstudien nach Gewicht dosiert) oder Placebo. Die Mehrzahl der Studienteilnehmer (73,0 %) wurde innerhalb von 24 Stunden nach Einsetzen der Symptome bei den Index-Patienten eingeschlossen. Die vorherrschenden Influenzavirus-Stämme bei

den Index-Patienten waren der Subtyp A/H3 (48,6 %) und der Subtyp A/H1N1pdm (47,5 %) gefolgt von Influenza B (0,7 %).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Haushaltskontakte, die mit dem Influenzavirus infiziert waren und im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 10 Fieber und mindestens ein Atemwegssymptom aufwiesen.

Der Anteil der Probanden mit im Labor bestätigter klinischer Influenza war in der Baloxavir marboxil-Gruppe mit 1,9 % statistisch signifikant niedriger im Vergleich zu 13,6 % in der Placebo-Gruppe (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Anteil an Probanden mit Influenzavirus, Fieber und mindestens einem Atemwegssymptom (Baloxavir marboxil vs. Placebo)

Anteil an Probanden mit Influenzavirus, Fieber und mindestens einem Atemwegssymptom (%) mITT*-Population			
Baloxavir marboxil (95%-KI)	Placebo (95%-KI)	Adjustiertes Risikoverhältnis (95%-KI für Risikoverhältnis)	p-Wert
n = 374 1,9 (0,8; 3,8)	n = 375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Anteil an Probanden ≥ 12 Jahre mit Influenzavirus, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom (%)			
n = 303 1,3 (0,4; 3,3)	n = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Anteil an Studienteilnehmern von 1 bis < 12 Jahre mit Influenzavirus, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom (%)			
n = 71 4,2 (0,9; 11,9)	n = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

*mITT: modifizierte Intent-to-treat. Die mITT-Population schloss alle randomisierten Probanden ein, die die Studienmediation erhielten und für die die Wirksamkeitsdaten der Haushaltskontakte von influenzainfizierten Indexpatienten nach Baseline verfügbar waren. Die mITT-Population wurde entsprechend der Randomisierung analysiert.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xofluza eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung der Influenza und Prävention der Influenza gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Baloxavir marboxil nahezu vollständig in den aktiven Metaboliten Baloxavir umgewandelt. Die Plasmakonzentration von Baloxavir marboxil ist sehr niedrig oder unterhalb der Bestimmungsgrenze (< 0,100 ng/ml).

Nach oraler Anwendung einer Einmaldosis von 80 mg Baloxavir marboxil beträgt die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenplasmakonzentration (T_{\max}) im Nüchternzustand ca. 4 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Baloxavir nach oraler Anwendung von Baloxavir marboxil wurde nicht untersucht.

Wechselwirkung mit Nahrung

Eine Studie zu Wechselwirkungen mit Nahrung, in der gesunden Freiwilligen Baloxavir marboxil im Nüchternzustand und zu einer Mahlzeit (ca. 400 bis 500 kcal, einschließlich 150 kcal Fett) gegeben wurde, wies darauf hin, dass die C_{\max} und die AUC von Baloxavir um 48 % bzw. 36 % verringert waren, wenn Baloxavir marboxil zu einer Mahlzeit angewendet wurde. Die T_{\max} blieb nach Nahrungsaufnahme unverändert. In klinischen Studien wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit bei Anwendung von Baloxavir marboxil mit oder ohne Mahlzeiten beobachtet.

Verteilung

In einer *In-vitro*-Studie wurde Baloxavir zu 92,9 % bis 93,9 % an menschliche Serumproteine, hauptsächlich Albumin, gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Baloxavir beträgt nach Anwendung einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil während der terminalen Eliminationsphase (V_z/F) ca. 1 180 Liter bei kaukasischen und ca. 647 Liter bei japanischen Probanden.

Biotransformation

Baloxavir wird primär durch UGT1A3 durch Bildung eines Glucuronids metabolisiert und CYP3A4 leistet durch Bildung eines Sulfoxids nur einen geringen Beitrag.

Wechselwirkungsstudien

Basierend auf *In-vitro*- und *In-vivo*-Arzneimittelwechselwirkungsstudien (*drug-drug interaction* - DDI) wird nicht erwartet, dass Baloxavir marboxil und Baloxavir die Isoenzyme der CYP- oder UGT-Familien inhibiert oder eine relevante Induktion der CYP-Enzyme verursacht.

Basierend auf *In-vitro*-Transporter-Studien und *In-vivo*-DDI-Studien wird keine relevante pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Baloxavir marboxil oder Baloxavir und Arzneimitteln, die Substrate der folgenden Transporter sind, erwartet: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 oder MATE2K.

Ausscheidung

Nach Anwendung einer oralen Einmaldosis von 40 mg ^{14}C -markiertem Baloxavir marboxil, betrug der Anteil der mit den Fäzes ausgeschiedenen gesamten Radioaktivität 80,1 % der angewendeten Dosis, und der mit dem Urin ausgeschiedene Anteil 14,7 % (3,3 % und 48,7 % der angewendeten Dosis wurde als Baloxavir mit dem Urin bzw. mit den Fäzes ausgeschieden).

Elimination

Die scheinbare terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2,z}$) von Baloxavir nach Anwendung einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil beträgt bei kaukasischen erwachsenen, jugendlichen und pädiatrischen Probanden jeweils 79,1, 50,3 und 29,4 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Nach Anwendung einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil zeigt Baloxavir im Dosisbereich von 6 mg bis 80 mg eine lineare Pharmakokinetik.

Besondere Patientengruppen

Körpergewicht

Das Körpergewicht ist basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse eine signifikante Kovariate der Pharmakokinetik von Baloxavir. Die Dosierungsempfehlungen für Baloxavir marboxil basieren sowohl für Erwachsene als auch pädiatrische Patienten auf dem Körpergewicht (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht

In einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde keine klinisch bedeutsame Wirkung des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Baloxavir identifiziert. Eine geschlechtsspezifische Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Ethnische Abstammung

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse ist die ethnische Abstammung zusätzlich zum Körpergewicht eine Kovariate der oralen Clearance (CL/F) von Baloxavir. Dennoch ist basierend auf der ethnischen Abstammung keine Dosisanpassung von Baloxavir marboxil erforderlich.

Alter

In einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden Plasmakonzentrationen aus klinischen Studien bei Probanden im Alter von 1 bis 64 Jahren ausgewertet. Das Alter wurde nicht als relevante Kovariate der Pharmakokinetik von Baloxavir identifiziert.

Kinder und Jugendliche

Pharmakokinetische Daten von Baloxavir, die bei Patienten im Alter von 1 bis < 12 Jahren erhoben wurden, zeigen, dass das an das Körpergewicht angepasste Dosierungsschema (2 mg/kg bis 20 kg und 40 mg für ≥ 20 kg) zu vergleichbaren Baloxavirexpositionen in den jeweiligen Körpergewichtskategorien der pädiatrischen Population führt, und auch bei Erwachsenen und Jugendlichen, die eine Dosis von 40 mg Baloxavir marboxil erhalten, zu vergleichbaren Expositionen führt.

Die Pharmakokinetik von Baloxavir bei pädiatrischen Patienten unter 1 Jahr wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten

Pharmakokinetische Daten, die bei 181 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahre gesammelt wurden, zeigen, dass die Baloxavir-Exposition im Plasma ähnlich der bei Patienten im Alter von ≥ 12 bis 64 Jahre war.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A und B) wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Baloxavir im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe mit normaler Leberfunktion beobachtet.

Die Pharmakokinetik bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Wirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Baloxavir marboxil oder Baloxavir wurden nicht untersucht. Es wird nicht erwartet, dass eine Nierenfunktionsstörung die Elimination von Baloxavir marboxil oder Baloxavir verändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, akuter Toxizität und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Verlängerungen der Thromboplastinzeit und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit wurden bei Ratten bei Expositionen beobachtet, die mindestens der Exposition des Menschen basierend auf $AUC_{0-24Std}$ unter spezifischen experimentellen Bedingungen entsprachen, d. h. im Nüchternzustand und wenn die Nahrungsmittel entweder autoklaviert oder bestrahlt wurden, was zu Vitamin-K-limitierenden/ oder -Mangel-Bedingungen führte. Diese Wirkungen wurden in Studien an Affen bis zu einer Dauer von 4 Wochen bei der höchsten getesteten Dosis, die dem 8-fachen der Exposition des Menschen basierend auf $AUC_{0-24Std}$ entspricht, nicht beobachtet. Sie werden als begrenzt klinisch relevant angesehen.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Baloxavir marboxil durchgeführt.

Das Prodrug Baloxavir marboxil und seine aktive Form Baloxavir wurden nicht als genotoxisch eingestuft, da sie im bakteriellen Rückmutationstest und in Mikronukleustests mit kultivierten Säugetierzellen negativ getestet wurden und Baloxavir marboxil im *In-vivo*-Mikronukleustest an Nagern negativ war.

Baloxavir marboxil hatte nach oraler Gabe von Dosen, die der 5-fachen menschlichen Exposition basierend auf $AUC_{0-24Std}$ entsprechen, keine Wirkung auf die Fertilität bei männlichen oder weiblichen Ratten.

Baloxavir marboxil verursachte bei Ratten oder Kaninchen keine Missbildungen.

Die orale embryofetale Entwicklungsstudie von Baloxavir marboxil an Ratten mit täglichen Dosen vom 6. bis zum 17. Gestationstag zeigte bis zur höchsten getesteten Dosis, die der 5-fachen menschlichen Exposition basierend auf $AUC_{0-24Std}$ entspricht, keine Anzeichen maternaler oder fetaler Toxizität.

Bei Kaninchen führte eine Dosis, die der 14-fachen menschlichen Exposition entspricht basierend auf $AUC_{0-24Std}$ gemäß der maximalen beim Menschen empfohlenen Dosis [MHRD], zu einer mütterlichen Toxizität, die zu Fehlgeburten und einer signifikanten Erhöhung der Inzidenz von Föten mit Skelettveränderung (zervikale Rippe) führte. Die Skelettveränderungen bildeten sich während des Wachstumsprozesses umliegender zervikaler Wirbel zurück. Eine Dosis, die der 6-fachen menschlichen Exposition basierend auf der $AUC_{0-24Std}$ entspricht, zeigte bei Kaninchen keine Nebenwirkungen.

Die prä- und postnatalen Studien mit Ratten zeigten sowohl bei den Muttertieren als auch bei den Jungtieren bis zur höchsten getesteten Dosis, die der 5-fachen menschlichen Exposition basierend auf der $AUC_{0-24Std}$ entspricht, keine arzneimittelbedingten unerwünschten Befunde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium (E468)
Povidon (K25) (E1201)

Mikrokristalline Cellulose (E460)
Natriumstearyl fumarat

Filmüberzug

Hypromellose (E464)
Talkum (E553b)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Xofluza 20 mg und 40 mg Filmtabletten
5 Jahre

Xofluza 80 mg Filmtabletten
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (OPA/Aluminiumfolie/PVS, mit Aluminiumfolie versiegelt)

Packungsgrößen

Xofluza 20 mg Filmtabletten
1 Blister mit 2 Filmtabletten

Xofluza 40 mg Filmtabletten
1 Blister mit 1 Filmtablette
1 Blister mit 2 Filmtabletten

Xofluza 80 mg Filmtabletten
1 Blister mit 1 Filmtablette

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. Januar 2021

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xofluza 2 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Suspension zum Einnehmen enthält 2 mg/ml Baloxavir marboxil.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

20 ml der Suspension zum Einnehmen enthalten 1,03 mmol (oder 23,6 mg) Natrium und 700 mg Maltitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.
Weißes bis leicht gelbliches Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Influenza

Xofluza wird angewendet bei Patienten ab 1 Jahr zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza.

Postexpositions-Prophylaxe der Influenza

Xofluza wird zur Postexpositions-Prophylaxe einer Influenza bei Personen ab 1 Jahr angewendet.

Xofluza sollte in Übereinstimmung mit offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Behandlung der Influenza

Eine Einmaldosis Baloxavir marboxil ist baldmöglichst innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome einzunehmen.

Postexpositions-Prophylaxe der Influenza

Eine Einmaldosis Baloxavir marboxil ist nach engem Kontakt mit einer Person mit bestätigter oder vermuteter Influenza baldmöglichst innerhalb von 48 Stunden einzunehmen (siehe Abschnitt 5.1).

Erwachsene, Jugendliche, Kinder und Kleinkinder (≥ 1 Jahr)

Die empfohlene orale Einzeldosis Baloxavir marboxil wird anhand des Körpergewichts bestimmt (siehe Tabelle 1).

Erwachsene, Jugendliche und Kinder, die ≥ 20 kg wiegen und Tabletten schlucken können, können stattdessen mit Xofluza Tabletten, je nach Körpergewicht in einer Dosis von 40 mg oder 80 mg, behandelt werden. Siehe Fachinformation von Xofluza Tabletten für Informationen zur Dosierung.

Tabelle 1: Dosis von Baloxavir marboxil nach Körpergewicht des Patienten (≥ 1 Jahr)

Körpergewicht	Empfohlene Einzeldosis der Suspension zum Einnehmen	Volumen der Suspension zum Einnehmen*
< 20 kg	2 mg pro kg Körpergewicht	1 ml pro kg Körpergewicht
≥ 20 kg - < 80 kg	40 mg	20 ml
≥ 80 kg	80 mg	40 ml**

*Das Volumen der Suspension in der Flasche nach der Rekonstitution beträgt 22 ml. Das exakte anzuwendende Volumen ist mit der/den im Umkarton enthaltenen oralen Dosierhilfe/-n abzumessen, z. B. liefern 20 ml Suspension die empfohlene Einzeldosis von 40 mg.

**Für diese Dosis sind 2 Flaschen Xofluza Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erforderlich.

Es liegen keine klinischen Daten zur wiederholten Anwendung von Baloxavir marboxil zur Behandlung einer unkomplizierten Influenza oder zur Postexpositions-Prophylaxe innerhalb einer Influenzasaison vor.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Baloxavir marboxil ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) nicht erwiesen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Baloxavir marboxil bei Kindern < 1 Jahr ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen oder zur enteralen Anwendung.

Xofluza kann unabhängig von den Mahlzeiten (d. h. nüchtern oder nicht) eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sowie die fertige Suspension zum Einnehmen dürfen nicht ins Essen gemischt werden. Jedes Mischen, das nicht den Empfehlungen entspricht, liegt in der Verantwortung des medizinischen Fachpersonals oder des Anwenders.

Xofluza darf nicht mit Mitteln eingenommen werden, die polyvalente Kationen enthalten, dazu gehören Laxantien, Antazida oder orale Nahrungsergänzungsmittel mit Eisen, Zink, Selen, Calcium oder Magnesium (siehe Abschnitt 4.5).

Es wird empfohlen, Xofluza Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen vor der Abgabe an den Patienten von medizinischem Fachpersonal rekonstituieren zu lassen. Wenn der Patient oder die Pflegeperson die Suspension zum Einnehmen selbst rekonstituiert, muss er/sie darauf hingewiesen werden, dass er/sie vor der Herstellung und Anwendung die Gebrauchsanweisung lesen muss.

Hinweise zur Rekonstitution von Xofluza Granulat vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Nach der Rekonstitution hat die Suspension eine opake, gräulich-weiße, weiß bis hellgelbe Farbe.

Die empfohlene Dosis kann über eine enterale Ernährungssonde gegeben werden. Die Sonde ist vor und nach der Anwendung von Xofluza mit Wasser zu spülen. Befolgen Sie bei der Anwendung des Arzneimittels die Anweisungen des Herstellers der Ernährungssonde, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 23,6 mg Natrium pro 20 ml Suspension zum Einnehmen, entsprechend 1,2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Maltitol

Dieses Arzneimittel enthält 700 mg Maltitol pro 20 ml Suspension zum Einnehmen. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Baloxavir marboxil oder dessen aktiven Metaboliten Baloxavir

Produkte, die polyvalente Kationen enthalten, können die Plasmakonzentrationen von Baloxavir verringern. Xofluza darf nicht mit Produkten eingenommen werden, die polyvalente Kationen enthalten, dazu gehören Laxantien, Antazida oder orale Ergänzungspräparate mit Eisen, Zink, Selen, Calcium oder Magnesium.

Immunantwort gegen das Influenzavirus

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Influenza-Impfstoffen und Baloxavir marboxil durchgeführt. In Studien mit natürlich erworbener und experimenteller Influenza beeinträchtigte Xofluza die humorale Antikörperreaktion auf die Influenzainfektion nicht.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Baloxavir marboxil bei Schwangeren.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, die Anwendung von Xofluza während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Baloxavir marboxil oder Baloxavir beim Menschen in die Muttermilch übertreten. Baloxavir marboxil und dessen Metabolite treten in die Milch von laktierenden Ratten über.

Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter muss eine Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen abubrechen oder auf die Behandlung mit Xofluza zu verzichten.

Fertilität

Tierstudien ergeben keinen Hinweis darauf, dass Baloxavir marboxil eine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xofluza hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden nach der Markteinführung beobachtet, darunter Berichte von Anaphylaxie/anaphylaktischen Reaktionen und weniger schweren Formen von Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Urtikaria und Angioneurotisches Ödem. Von diesen Nebenwirkungen wurde nur Urtikaria in klinischen Studien mit einer geschätzten Häufigkeitskategorie von „gelegentlich“ beobachtet.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in der Zeit nach der Markteinführung unter Anwendung von Baloxavir marboxil identifiziert (Tabelle 2), basierend auf spontanen Fallberichten und auf Fällen aus nicht interventionellen Studien. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und entsprechender Häufigkeitskategorie aufgeführt, wobei folgende Konvention verwendet wurde: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Nebenwirkungen nach der Markteinführung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern

Systemorganklasse (SOK)	Nebenwirkung (Bevorzugter Begriff, MedDRA)	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaxie	Nicht bekannt
	Anaphylaktische Reaktionen	Nicht bekannt
	Hypersensitivität	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Urtikaria*	Gelegentlich
	Angioneurotisches Ödem	Nicht bekannt

* Die Häufigkeit von Urtikaria basiert auf Daten aus klinischen Studien mit Erwachsenen und Jugendlichen. Die anderen oben genannten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien nicht berichtet.

Kinder und Jugendliche

Bei pädiatrischen Patienten (1 bis < 12 Jahre) wurde das Sicherheitsprofil mittels Daten aus Behandlungs- und Postexpositionsprophylaxe-Studien bestimmt. In Tabelle 3 sind Nebenwirkungen dargestellt, die in klinischen Studien identifiziert wurden.

Nach der Markteinführung wurde bei pädiatrischen Patienten über anaphylaktische Reaktionen, Anaphylaxie, Urtikaria und Angioödeme (Schwellungen des Gesichts, der Augenlider und der Lippen) berichtet (siehe Tabelle 2).

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei Kindern aus klinischen Studien

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung (Bevorzugter Begriff, MedDRA)	Häufigkeit
Gastrointestinale Erkrankungen	Diarrhoe	Häufig
	Erbrechen	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	Häufig

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Über Überdosierungen mit Baloxavir marboxil wurde in klinischen Studien und nach der Markteinführung berichtet. Bei der Mehrzahl der Fälle wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Die Daten reichen nicht aus, um festzustellen, welche Symptome als Folge einer Überdosierung zu erwarten sind.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Xofluza. Im Falle einer Überdosierung sind standardmäßige unterstützende Therapiemaßnahmen basierend auf den Anzeichen und Symptomen des Patienten einzuleiten.

Aufgrund der hohen Serumproteinbindung ist es unwahrscheinlich, dass Baloxavir signifikant durch Dialyse entfernt wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Substanzen zur systemischen Anwendung, andere antivirale Substanzen. ATC-Code: J05AX25.

Wirkmechanismus

Baloxavir marboxil ist ein Prodrug, das durch Hydrolyse in Baloxavir umgewandelt wird. Baloxavir ist die aktive Form mit Aktivität gegen Influenza. Baloxavir wirkt auf die CAP-abhängige Endonuklease (CEN), ein Influenzavirus-spezifisches Enzym in der sauren Polymeraseeinheit (PA) des viralen RNA-Polymerase-Komplexes. Dadurch wird die Transkription von Influenzavirus-Genomen gehemmt, was wiederum zu einer Hemmung der Influenzavirus-Replikation führt.

In-vitro-Aktivität

Die Konzentration, bei der die Virusvermehrung (IC_{50}) von Baloxavir zu 50 % gehemmt wird, betrug in einem Enzyminhibitionstest 1,4 bis 3,1 nmol/l für Influenza-A-Viren und 4,5 bis 8,9 nmol/l für Influenza-B-Viren.

In einem MDCK-Zellkulturtest betrug die mediane effektive Konzentration (EC_{50}) von Baloxavir 0,73 nmol/l (n = 31; Bereich: 0,20 - 1,85 nmol/l) für Subtyp-A/H1N1-Stämme, 0,83 nmol/l (n = 33; Bereich: 0,35 - 2,63 nmol/l) für Subtyp-A/H3N2-Stämme und 5,97 nmol/l (n = 30; Bereich: 2,67 - 14,23 nmol/l) für Typ-B-Stämme.

In einem zellbasierten MDCK-Virustiter-Reduktionstest lagen die Werte für die 90 % effektive Konzentration (EC_{90}) von Baloxavir im Bereich von 0,46 bis 0,98 nmol/l für Subtyp-A/H1N1- und -A/H3N2-Viren, 0,80 bis 3,16 nmol/l für aviäre Subtyp-A/H5N1- und -A/H7N9-Viren und 2,21 bis 6,48 nmol/l für Typ-B-Viren.

Resistenz

Viren mit der PA/I38T/F/M/N/S-Mutation, die *in vitro* oder in klinischen Studien selektiert wurden, zeigen eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Baloxavir, mit Veränderungen der EC_{50} -Werte zwischen dem 11- bis 57-Fachen bei Influenza-A-Viren und dem 2- bis 8-Fachen bei Influenza-B-Viren.

In den drei Phase-III-Studien zur Behandlung von unkomplizierter Influenza (siehe unten) wurde in Isolaten vor Behandlungsbeginn keine Resistenz gegenüber Baloxavir marboxil festgestellt. In den beiden Studien mit Erwachsenen und Jugendlichen wurden bei 36 von 370 (9,7 %) und bei 15 von 290 (5,2 %) der mit Baloxavir marboxil behandelten Patienten behandlungsbedingte Mutationen PA/I38T/M/N festgestellt, die bei keinem der mit Placebo behandelten Patienten festgestellt wurden. In der Studie der Phase III bei Kindern und Jugendlichen, wurden bei 11 von 57 (19,3 %) der mit Influenza infizierten Probanden in der Behandlungsgruppe mit Baloxavir marboxil behandlungsbedingte Mutationen PA/I38T/M/S festgestellt. In der Studie der Phase III zur Postexpositions-Prophylaxe (siehe unten) wurde bei 10 von 374 (2,7 %) der mit Baloxavir marboxil behandelten Probanden PA/I38T/M festgestellt. Keine PA/I38-Substitutionen wurden bei mit Placebo behandelten Probanden festgestellt, mit Ausnahme von zwei Studienteilnehmern, die Baloxavir marboxil als Rescue-Behandlung erhalten hatten.

Baloxavir ist *in vitro* gegen Influenzaviren aktiv, die als resistent gegen Neuraminidase-Hemmer gelten. Dazu gehören Stämme mit den folgenden Mutationen: H274Y in A/H1N1, E119V und R292K in A/H3N2, R152K und D198E im Typ-B-Virus, H274Y in A/H5N1, R292K in A/H7N9.

Klinische Studien

Behandlung der unkomplizierten Influenza

Erwachsene und Jugendliche Patienten

Bei Capstone 1 (1601T0831) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie der Phase III, die in Japan und den USA durchgeführt wurde. Ziel war die Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil als Tablette im Vergleich zu Placebo und zu Oseltamivir bei gesunden erwachsenen und jugendlichen Patienten (im Alter von ≥ 12 Jahre bis ≤ 64 Jahre) mit unkomplizierter Influenza zu untersuchen. Die Patienten erhielten nach der Randomisierung entweder Baloxavir marboxil (Patienten mit einem Gewicht von 40 kg bis < 80 kg erhielten 40 mg und Patienten mit einem Gewicht von ≥ 80 kg erhielten 80 mg), Oseltamivir 75 mg zweimal täglich über 5 Tage (nur, wenn sie 20 Jahre oder älter waren) oder Placebo. Die Anwendung erfolgte innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome.

Insgesamt wurden 1 436 Patienten (davon waren 118 ≥ 12 Jahre bis ≤ 17 Jahre) in der Influenzasaison 2016 - 2017 in der nördlichen Hemisphäre eingeschlossen. Der vorherrschende Influenzavirusstamm in dieser Studie war der Subtyp A/H3 (84,8 % bis 88,1 %), gefolgt von Subtyp B (8,3 % bis 9,0 %) und Subtyp A/H1N1pdm (0,5 % bis 3,0 %). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zum Abklingen der Symptome (*time to alleviation of symptoms* – TTAS) (Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, verstopfte Nase, Fieber oder Schüttelfrost, Gelenk- oder Muskelschmerzen und Müdigkeit). Baloxavir marboxil führte zu einer statistisch signifikanten Verringerung der TTAS im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4).

Tabelle 4: Capstone 1: Zeit bis zum Abklingen der Symptome (Baloxavir marboxil vs. Placebo), ITTI-Population*

Zeit bis zum Abklingen der Symptome (Median [Stunden])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (95%-KI) n = 455	Placebo (95%-KI) n = 230	Unterschied zwischen Baloxavir marboxil und Placebo (95%-Konfidenzintervall für die Differenz)	p-Wert
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

KI: Konfidenzintervall

*ITTI: Die Intention-to-treat infected-Population bestand aus Patienten, die das Prüfärzneimittel aufgrund einer bestätigten Diagnose von Influenza erhielten. Die Bestätigung der Influenza basierte auf den Ergebnissen von RT-PCR-Tests an Tag 1.

Beim Vergleich der Baloxavir marboxil-Gruppe mit der Oseltamivir-Gruppe gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der TTAS (53,5 Stunden vs. 53,8 Stunden).

Der Median (95%-KI) TTAS betrug bei Patienten, deren Symptombeginn zwischen > 0 bis ≤ 24 Stunden zurücklag, 49,3 (44,0; 53,1) bzw. 82,1 (69,5; 92,9) Stunden und bei Patienten, deren Symptombeginn zwischen > 24 bis ≤ 48 Stunden zurücklag, 66,2 (54,4; 74,7) bzw. 79,4 (69,0; 91,1) Stunden, jeweils für Baloxavir marboxil und Placebo.

Die mediane Zeit bis zum Abklingen des Fiebers bei mit Baloxavir marboxil behandelten Patienten betrug 24,5 Stunden (95%-KI: 22,6; 26,6) im Vergleich zu 42,0 Stunden (95%-KI: 37,4; 44,6) bei mit Placebo behandelten Patienten. Es wurde kein Unterschied in Bezug auf die Fieberdauer zwischen der Baloxavir marboxil-Gruppe und der Oseltamivir-Gruppe festgestellt.

Bei Capstone 2 (1602T0832) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie der Phase III. Die Studie hatte das Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen

Einmaldosis von Baloxavir marboxil als Tablette im Vergleich zu Placebo und zu Oseltamivir bei erwachsenen und jugendlichen Patienten (im Alter von ≥ 12 Jahren) mit unkomplizierter Influenza zu untersuchen. Die Studienteilnehmer hatten mindestens einen Wirtsfaktor, der sie für die Entwicklung von Komplikationen prädisponierte. Die Patienten wurden randomisiert entweder einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil (entsprechend ihres Gewichtes wie in Capstone 1), Oseltamivir 75 mg zweimal täglich über 5 Tage oder Placebo zugeteilt. Die Anwendung erfolgte innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome.

Von den insgesamt 2 184 Patienten waren 59 ≥ 12 bis ≤ 17 Jahre, 446 waren ≥ 65 bis ≤ 74 Jahre, 142 waren ≥ 75 bis ≤ 84 Jahre und 14 waren ≥ 85 Jahre alt. Die vorherrschenden Influenzavirusstämme in dieser Studie waren der Subtyp A/H3 (46,9 % bis 48,8 %) und Influenza B (38,3 % bis 43,5 %). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit bis zur Verbesserung der Influenzasymptome (Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, verstopfte Nase, Fieber oder Schüttelfrost, Gelenk- oder Muskelschmerzen und Müdigkeit) (*time to improvement of symptoms* – TTIS). Baloxavir marboxil führte zu einer statistisch signifikanten Verringerung der TTIS im Vergleich zu Placebo (Tabelle 5).

Tabelle 5: Capstone 2: Zeit bis zur Verbesserung der Influenzasymptome (Baloxavir marboxil vs. Placebo), ITTI-Population

Zeit bis zur Verbesserung der Influenzasymptome (Median [Stunden])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (95%-KI) n = 385	Placebo (95%-KI) n = 385	Unterschied zwischen Baloxavir marboxil und Placebo (95%-KI für die Differenz)	p-Wert
73,2 (67,5; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Beim Vergleich der Baloxavir marboxil-Gruppe mit der Oseltamivir-Gruppe gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der TTIS (jeweils 73,2 Stunden vs. 81,0 Stunden).

Die mediane (95%-KI) TTIS betrug bei Patienten, deren Symptombeginn zwischen > 0 bis ≤ 24 Stunden zurücklag, 68,6 (62,4; 78,8) bzw. 99,1 (79,1; 112,6) Stunden und bei Patienten, deren Symptombeginn zwischen > 24 bis ≤ 48 Stunden zurücklag, 79,4 (67,9; 96,3) bzw. 106,7 (92,7; 125,4) Stunden, jeweils für Baloxavir marboxil und Placebo.

Bei Patienten, die mit dem Typ-A/H3-Virus infiziert waren, war die mediane TTIS in der Baloxavir marboxil-Gruppe kürzer als in der Placebo-Gruppe, aber nicht im Vergleich zur Oseltamivir-Gruppe (siehe Tabelle 6). In der Subgruppe der mit Typ-B-Virus infizierten Patienten war die mediane TTIS in der Baloxavir marboxil-Gruppe kürzer als in der Placebo- und der Oseltamivir-Gruppe (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Zeit bis zur Verbesserung der Symptome nach Influenzavirus-Subtyp, ITTI-Population

Zeit bis zur Verbesserung der Symptome (Stunden) Median [95%-KI]			
Virus	Baloxavir marboxil	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

Die mediane Zeit bis zum Abklingen des Fiebers betrug in der Baloxavir marboxil-Gruppe 30,8 Stunden (95%-KI: 28,2; 35,4), verglichen mit 50,7 Stunden (95%-KI: 44,6; 58,8) in der Placebo-Gruppe. Es wurden keine eindeutigen Unterschiede zwischen der Baloxavir marboxil-Gruppe und der Oseltamivir-Gruppe beobachtet.

Die Gesamtinzidenz influenzabedingter Komplikationen (Tod, Hospitalisierung, Sinusitis, Otitis media, Bronchitis und/oder Pneumonie) betrug in der Baloxavir marboxil-Gruppe 2,8 % (11/388 Patienten), verglichen mit 10,4 % in der Placebo-Gruppe (40/386 Patienten). Dieser Unterschied der influenzabedingten Komplikationen in der Baloxavir marboxil-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe wurde hauptsächlich durch die geringere Inzidenz von Bronchitis (1,8 % vs. 6,0 %) und Sinusitis (0,3 % vs. 2,1 %) verursacht.

Kinder (im Alter von 1 bis < 12 Jahren)

Bei der Studie Ministone-2 (CP40563) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktiv-kontrollierte Studie zur Bewertung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik einer Einzeldosis von Baloxavir marboxil als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen im Vergleich zu Oseltamivir bei ansonsten gesunden Kindern (im Alter von 1 bis < 12 Jahren) mit influenzaähnlichen Symptomen.

Insgesamt 173 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder eine orale Einzeldosis Baloxavir marboxil (2 mg/kg für Patienten mit einem Gewicht von < 20 kg oder 40 mg für Patienten mit einem Gewicht von ≥ 20 kg) oder 5 Tage lang Oseltamivir (Dosis auf Grundlage des Körpergewichts). Die Patienten konnten nach Bedarf Paracetamol erhalten. Patienten mit Risikofaktoren, die für die Entwicklung von Komplikationen prädisponieren (14 % [25/173]) wurden in die Studie aufgenommen. Der vorherrschende Influenzavirusstamm in dieser Studie war der Subtyp A/H3. Das primäre Ziel war der Vergleich der Sicherheit einer Einzeldosis von Baloxavir marboxil mit einer 5-tägigen Verabreichung von Oseltamivir zweimal täglich. Ein sekundäres Ziel war der Vergleich der Wirksamkeit von Baloxavir marboxil mit Oseltamivir auf Grundlage der Wirksamkeitsendpunkte, einschließlich der Zeit bis zum Abklingen der Influenzaanzeichen und –symptome (Husten und nasale Symptome, Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Gesundheit und Aktivität und Dauer des Fiebers).

Die Zeit bis zum Abklingen der Influenzaanzeichen und –symptome war zwischen der Gruppe mit Baloxavir marboxil (median 138,1 Stunden [95 % KI: 116,6; 163,2]) und der Gruppe mit Oseltamivir (median 150 Stunden [95 % KI: 115,0; 165,7]) vergleichbar, siehe Tabelle 7.

Tabelle 7: Zeit bis zum Abklingen der Influenzaanzeichen und –symptome, ITTI-Population

Zeit bis zum Abklingen der Symptome (Median [Stunden])	
Baloxavir marboxil (95%-KI) n = 80	Oseltamivir (95%-KI) n = 43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Die mediane Dauer des Fiebers war in der Gruppe mit Baloxavir marboxil (41,2 Stunden [95%-KI: 24,5; 45,7]) und in der Gruppe mit Oseltamivir (46,8 Stunden [95%-KI: 30,0; 53,5]) vergleichbar.

Die Gesamtinzidenz influenzabedingter Komplikationen (Tod, Hospitalisierung, Pneumonie, Bronchitis, Sinusitis, Otitis media, Enzephalitis/Enzephalopathie, Fieberkrämpfe, Myositis) betrug in der Baloxavir marboxil-Gruppe 7,4 % (6/81 Patienten) und in der Oseltamivir-Gruppe 7 % (3/43 Patienten). Die Inzidenz von Otitis media betrug 3,7 % (3/81 Patienten) in der Baloxavir marboxil-Gruppe und 4,7 % (2/43 Patienten) in der Oseltamivir-Gruppe. Sinusitis, Pneumonie und Bronchitis traten bei jeweils einem Patienten in der Baloxavir marboxil-Gruppe und Fieberkrämpfe bei einem Patienten in der Oseltamivir-Gruppe auf.

Postexpositions-Prophylaxe der Influenza

Bei der Studie 1719T0834 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, in Japan durchgeführte Studie der Phase III mit 749 Probanden, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil als Tablette oder einer Einmaldosis Granulat im Vergleich zu Placebo zur Postexpositions-Prophylaxe von Influenza zu untersuchen. Die Probanden waren Haushaltskontakte von influenzainfizierten Index-Patienten.

Insgesamt erhielten 607 Probanden > 12 Jahren und 142 Probanden von 1 bis < 12 Jahren entweder Baloxavir marboxil (wie in den Behandlungsstudien nach Gewicht dosiert) oder Placebo. Die Mehrzahl der Probanden (73,0 %) wurde innerhalb von 24 Stunden nach Einsetzen der Symptome bei den Index-Patienten eingeschlossen. Die vorherrschenden Influenzavirus-Stämme bei den Index-Patienten waren der Subtyp A/H3 (48,6 %) und der Subtyp A/H1N1pdm (47,5 %) gefolgt von Influenza B (0,7 %).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Haushaltskontakte, die mit dem Influenzavirus infiziert waren und im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 10 Fieber und mindestens ein Atemwegssymptom aufwiesen.

Der Anteil der Probanden mit im Labor bestätigter klinischer Influenza war in der Baloxavir marboxil-Gruppe mit 1,9 % statistisch signifikant niedriger im Vergleich zu 13,6 % in der Placebo-Gruppe (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Anteil an Probanden mit Influenzavirus, Fieber und mindestens einem Atemwegssymptom (Baloxavir marboxil vs. Placebo)

Anteil an Probanden mit Influenzavirus, Fieber und mindestens einem Atemwegssymptom (%) mITT*-Population			
Baloxavir marboxil (95%-KI)	Placebo (95%-KI)	Adjustiertes Risikoverhältnis (95%-KI)	p-Wert
n = 374 1,9 (0,8; 3,8)	n = 375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001

Anteil an Probanden \geq 12 Jahre mit Influenzavirus, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom (%)			
n = 303 1,3 (0,4; 3,3)	n = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Anteil an Probanden von 1 bis < 12 Jahre mit Influenzavirus, Fieber und mindestens einem respiratorischen Symptom (%)			
n = 71 4,2 (0,9; 11,9)	n = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

*mITT: modifizierte Intent-to-treat. Die mITT-Population schloss alle randomisierten Probanden ein, die das Prüfpräparat erhielten und für die die Wirksamkeitsdaten der Haushaltskontakte der influenzainfizierten Indexpatienten nach Baseline verfügbar waren. Die mITT-Population wurde nach Randomisierung analysiert.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xofluza eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung der Influenza und Prävention der Influenza gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Baloxavir marboxil nahezu vollständig in den aktiven Metaboliten Baloxavir umgewandelt. Die Plasmakonzentration von Baloxavir marboxil ist sehr niedrig oder unterhalb der Bestimmungsgrenze ($< 0,100$ ng/ml).

Nach oraler Anwendung einer Einmaldosis von 80 mg Baloxavir marboxil beträgt die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenplasmakonzentration (T_{max}) im Nüchternzustand ca. 4 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Baloxavir nach oraler Anwendung von Baloxavir marboxil wurde nicht untersucht.

Wechselwirkung mit Nahrung

Eine Studie zu Wechselwirkungen mit Nahrung, in der gesunden Freiwilligen Baloxavir marboxil im Nüchternzustand und zu einer Mahlzeit (ca. 400 bis 500 kcal, einschließlich 150 kcal Fett) gegeben wurde, wies darauf hin, dass die C_{max} und die AUC von Baloxavir um 48 % bzw. 36 % verringert waren, wenn Baloxavir marboxil zu einer Mahlzeit angewendet wurde. Die T_{max} blieb nach Nahrungsaufnahme unverändert. In klinischen Studien wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit bei Anwendung von Baloxavir marboxil mit oder ohne Mahlzeiten beobachtet.

Verteilung

In einer *In-vitro*-Studie wurde Baloxavir zu 92,9 % bis 93,9 % an menschliche Serumproteine, hauptsächlich Albumin, gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Baloxavir beträgt nach Anwendung einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil während der terminalen Eliminationsphase (V_z/F) ca. 1 180 Liter bei kaukasischen und ca. 647 Liter bei japanischen Probanden.

Biotransformation

Baloxavir wird primär durch UGT1A3 durch Bildung eines Glucuronids metabolisiert und CYP3A4 leistet durch Bildung eines Sulfoxids nur einen geringen Beitrag.

Arzneimittelwechselwirkungsstudien

Basierend auf *In-vitro*- und *In-vivo*-Arzneimittelwechselwirkungsstudien (*drug-drug interaction* - DDI) wird nicht erwartet, dass Baloxavir marboxil und Baloxavir die Isoenzyme der CYP- oder UGT-Familien inhibiert oder eine relevante Induktion der CYP-Enzyme verursacht.

Basierend auf *In-vitro*-Transporter-Studien und *In-vivo*-DDI-Studien wird keine relevante pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Baloxavir marboxil oder Baloxavir und Arzneimitteln, die Substrate der folgenden Transporter sind, erwartet: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 oder MATE2K.

Ausscheidung

Nach Anwendung einer oralen Einmaldosis von 40 mg ¹⁴C-markiertem Baloxavir marboxil, betrug der Anteil der mit den Fäzes ausgeschiedenen gesamten Radioaktivität 80,1 % der angewendeten Dosis, und der mit dem Urin ausgeschiedene Anteil 14,7 % (3,3 % und 48,7 % der angewendeten Dosis wurde als Baloxavir mit dem Urin bzw. mit den Fäzes ausgeschieden).

Elimination

Die scheinbare terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2,z}$) von Baloxavir nach Anwendung einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil beträgt bei kaukasischen erwachsenen, jugendlichen und pädiatrischen Probanden jeweils 79,1, 50,3 und 29,4 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Nach Anwendung einer oralen Einmaldosis Baloxavir marboxil zeigt Baloxavir im Dosisbereich von 6 mg bis 80 mg eine lineare Pharmakokinetik.

Besondere Patientengruppen

Körpergewicht

Das Körpergewicht ist basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse eine signifikante Kovariate der Pharmakokinetik von Baloxavir. Die Dosierungsempfehlungen für Baloxavir marboxil basieren sowohl für Erwachsene als auch pädiatrische Patienten auf dem Körpergewicht (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht

In einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde keine klinisch bedeutsame Wirkung des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Baloxavir identifiziert. Eine geschlechtsspezifische Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Ethnische Abstammung

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse ist die ethnische Abstammung zusätzlich zum Körpergewicht eine Kovariate der oralen Clearance (CL/F) von Baloxavir. Dennoch ist basierend auf der ethnischen Abstammung keine Dosisanpassung von Baloxavir marboxil erforderlich.

Alter

In einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden Plasmakonzentrationen aus klinischen Studien bei Probanden im Alter von 1 bis 64 Jahren ausgewertet. Das Alter wurde nicht als relevante Kovariate der Pharmakokinetik von Baloxavir identifiziert.

Kinder und Jugendliche

Pharmakokinetische Daten von Baloxavir, die bei Patienten im Alter von 1 bis < 12 Jahren erhoben wurden, zeigen, dass das an das Körpergewicht angepasste Dosierungsschema (2 mg/kg bis 20 kg und 40 mg für ≥ 20 kg) zu vergleichbaren Baloxavirexpositionen in den Körpergewichtskategorien der pädiatrischen Population führt, und auch bei Erwachsenen und Jugendlichen, die eine Dosis von 40 mg Baloxavir marboxil erhalten zu vergleichbaren Expositionen führt.

Die Pharmakokinetik von Baloxavir bei pädiatrischen Patienten unter 1 Jahr wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten

Pharmakokinetische Daten, die bei 181 Patienten im Alter von ≥ 65 Jahre gesammelt wurden, zeigen, dass die Baloxavir-Exposition im Plasma ähnlich der bei Patienten im Alter von ≥ 12 bis 64 Jahre war.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A und B) wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Baloxavir im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe mit normaler Leberfunktion beobachtet.

Die Pharmakokinetik bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Wirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Baloxavir marboxil oder Baloxavir wurden nicht untersucht. Es wird nicht erwartet, dass eine Nierenfunktionsstörung die Elimination von Baloxavir marboxil oder Baloxavir verändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, akuter Toxizität und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Verlängerungen der Thromboplastinzeit und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit wurden bei Ratten bei Expositionen beobachtet, die mindestens der Exposition des Menschen basierend auf $AUC_{0-24\text{Std}}$ unter spezifischen experimentellen Bedingungen entsprachen, d. h. im Nüchternzustand und wenn die Nahrungsmittel entweder autoklaviert oder bestrahlt wurden, was zu Vitamin-K-limitierenden/ oder -Mangel-Bedingungen führte. Diese Wirkungen wurden in Studien an Affen bis zu einer Dauer von 4 Wochen bei der höchsten getesteten Dosis, die dem 8-Fachen der Exposition des Menschen basierend auf $AUC_{0-24\text{Std}}$ entspricht, nicht beobachtet. Sie werden als begrenzt klinisch relevant angesehen.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Baloxavir marboxil durchgeführt.

Das Prodrug Baloxavir marboxil und seine aktive Form Baloxavir wurden nicht als genotoxisch eingestuft, da sie im bakteriellen Rückmutationstest und in Mikronukleustests mit kultivierten Säugetierzellen negativ getestet wurden und Baloxavir marboxil im *In-vivo*-Mikronukleustest an Nagern negativ war.

Baloxavir marboxil hatte nach oraler Gabe von Dosen, die der 5-fachen menschlichen Exposition basierend auf $AUC_{0-24\text{Std}}$ entsprechen, keine Wirkung auf die Fertilität bei männlichen oder weiblichen Ratten.

Baloxavir marboxil verursachte bei Ratten oder Kaninchen keine Missbildungen.

Die orale embryofetale Entwicklungsstudie von Baloxavir marboxil an Ratten mit täglichen Dosen vom 6. bis zum 17. Gestationstag zeigte bis zur höchsten getesteten Dosis, die der 5-fachen

menschlichen Exposition basierend auf $AUC_{0-24Std}$ entspricht, keine Anzeichen maternalen oder fetaler Toxizität.

Bei Kaninchen führte eine Dosis, die der 14-fachen menschlichen Exposition entspricht basierend auf $AUC_{0-24Std}$ gemäß der maximalen beim Menschen empfohlenen Dosis [MHRD], zu einer mütterlichen Toxizität, die zu Fehlgeburten und einer signifikanten Erhöhung der Inzidenz von Föten mit Skelettveränderung (zervikale Rippe) führte. Die Skelettveränderungen bildeten sich während des Wachstumsprozesses umliegender zervikaler Wirbel zurück. Eine Dosis, die der 6-fachen menschlichen Exposition basierend auf der $AUC_{0-24Std}$ entspricht, zeigte bei Kaninchen keine Nebenwirkungen.

Die prä- und postnatalen Studien mit Ratten zeigten sowohl bei den Muttertieren als auch bei den Jungtieren bis zur höchsten getesteten Dosis, die der 5-fachen menschlichen Exposition basierend auf der $AUC_{0-24Std}$ entspricht, keine arzneimittelbedingten unerwünschten Befunde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Hypromellose (E464)
Maltitol (E965)
Mannitol (E421)
Povidon (K25) (E1201)
Natriumchlorid
Erdbeergeschmack (enthält Propylenglykol)
Sucralose (E955)
Talkum (E553b)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Nach der Rekonstitution, innerhalb von 10 Stunden anwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor der Rekonstitution: Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Nach der Rekonstitution: Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100-ml-Braunglasflasche Typ III mit kindergesichertem Schraubverschluss mit Originalitätsverschluss.

Jede Faltschachtel enthält: 1 Flasche, 1 Flaschenadapter zum Eindrücken, 1 Messbecher, eine orale 3-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit orangenem Kolben und eine orale 10-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit durchsichtigem Kolben.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Flasche nicht schütteln.
Hautkontakt vermeiden.

Es wird empfohlen, Xofluza Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen vor der Abgabe an den Patienten von medizinischem Fachpersonal rekonstituieren zu lassen. Wenn nötig, kann der Patient oder die Pflegeperson die Suspension zum Einnehmen auch selbst rekonstituieren.

Wenn der Patient oder die Pflegeperson die Suspension zum Einnehmen selbst rekonstituiert, muss er/sie darauf hingewiesen werden, dass er/sie vor der Herstellung und Verabreichung die Gebrauchsanweisung lesen muss.

Xofluza Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist sofort oder innerhalb von 10 Stunden nach der Rekonstitution einzunehmen. Die Suspension ist zu verwerfen, wenn sie nicht innerhalb von 10 Stunden nach ihrer Rekonstitution verwendet wird.

Zubereitung der Suspension zum Einnehmen

1. Vorsichtig auf den Flaschenboden klopfen, um das Granulat aufzuschütteln.
2. 20 ml Trinkwasser zu dem Xofluza Granulat geben.
3. Die Suspension vorsichtig schwenken um zu gewährleisten, dass sich das Granulat gleichmäßig auflöst.
4. Die Flasche nicht schütteln.
5. Vermerken Sie auf dem Flaschenetikett die Zeit für "Verwerfen nach" (10 Stunden ab Rekonstitutionszeit).
6. Geben Sie die Menge der zu entnehmenden Suspension zum Einnehmen (2 mg/ml) auf der Grundlage des Körpergewichts an (siehe Tabelle 1).

Nach der Rekonstitution hat die Suspension eine opake, grünlich-weiße, weiß bis hellgelbe Farbe.

Ausführliche Informationen zur Zubereitung und Anwendung von Xofluza Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen finden Sie in der beiliegenden Gebrauchsanweisung in der Faltschachtel.

Überprüfen Sie die Herstelleranweisungen für Größe und Abmessungen der enteralen Ernährungssonde.

Für die Gabe über eine enterale Ernährungssonde ziehen Sie die Suspension mit einer enteralen Spritze auf. Vor und nach der enteralen Anwendung mit 1 ml Wasser spülen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1500/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. Januar 2021

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt einen PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xofluza 20 mg Filmtabletten
Baloxavir marboxil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 20 mg Baloxavir marboxil.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

2 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zum Einnehmen
Nehmen Sie beide Tabletten zusammen als Einmaldosis ein

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1500/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

xofluza 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERSTREIFEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xofluza 20 mg Filmtabletten
Baloxavir marboxil

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xofluza 40 mg Filmtabletten
Baloxavir marboxil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 40 mg Baloxavir marboxil.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

2 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zum Einnehmen
Nehmen Sie beide Tabletten zusammen als Einmaldosis ein

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1500/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

xofluza 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xofluza 40 mg Filmtabletten
Baloxavir marboxil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 40 mg Baloxavir marboxil.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1500/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

xofluza 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERSTREIFEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xofluza 40 mg Filmtabletten
Baloxavir marboxil

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xofluza 80 mg Filmtabletten
Baloxavir marboxil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 80 mg Baloxavir marboxil.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1500/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

xofluza 80 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERSTREIFEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xofluza 80 mg Filmtabletten
Baloxavir marboxil

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xofluza 2 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Baloxavir marboxil

2. WIRKSTOFF(E)

1 Flasche enthält 40 mg Baloxavir marboxil.
Jeder ml der Suspension zum Einnehmen enthält 2 mg Baloxavir marboxil.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Natrium und Maltitol (E965).
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
1 Flasche
Außerdem enthalten: 1 Messbecher, 1 Flaschenadapter zum Eindrücken, 2 orale Dosierhilfen (3 ml und 10 ml)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zum Einnehmen oder zur enteralen Anwendung nach Rekonstitution

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Hautkontakt vermeiden

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen
Nach der Rekonstitution: Nicht schütteln. Nicht über 30 °C lagern und innerhalb von 10 Stunden verwenden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Die Suspension verwerfen, wenn sie nicht innerhalb von 10 Stunden nach der Rekonstitution verwendet wurde

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1500/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

xofluza 2 mg/ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xofluza 2 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Baloxavir marboxil

2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zum Einnehmen oder zur enteralen Anwendung nach Rekonstitution

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Nicht mehr verwenden nach (hh:mm)

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Enthält 40 mg Baloxavir marboxil

6. WEITERE ANGABEN

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen
Nach Rekonstitution: Nicht schütteln. Nicht über 30° C lagern und innerhalb von 10 Stunden anwenden

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Xofluza 20 mg Filmtabletten Xofluza 40 mg Filmtabletten Baloxavir marboxil

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xofluza und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xofluza beachten?
3. Wie ist Xofluza einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xofluza aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xofluza und wofür wird es angewendet?

Was ist Xofluza?

Xofluza enthält Baloxavir marboxil. Dies ist ein antivirales Arzneimittel, das als „CAP-abhängiger Endonuclease-Hemmer“ bezeichnet wird.

Xofluza wird angewendet zur Behandlung und Vorbeugung der Virusgrippe (Influenza). Dieses Arzneimittel stoppt die Ausbreitung von Grippeviren im Körper - und trägt dazu bei, die Zeit bis zur Erholung von den Symptomen zu verkürzen.

Wofür wird Xofluza angewendet?

- Xofluza wird angewendet zur Behandlung der Virusgrippe bei Patienten ab 1 Jahr oder älter, die seit weniger als 48 Stunden Grippe-symptome haben.
- Xofluza wird angewendet zur Vorbeugung einer Virusgrippe bei Personen ab 1 Jahr oder älter, die mit einer Person engen Kontakt hatten, von der bekannt ist oder vermutet wird, dass sie eine Virusgrippe hat.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xofluza beachten?

Xofluza darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Baloxavir marboxil oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Xofluza einnehmen.

Kleinkinder und Kinder

Dieses Arzneimittel darf nicht an Kinder unter 1 Jahr gegeben werden, da die Wirkungen von Xofluza in dieser Altersgruppe nicht bekannt sind.

Einnahme von Xofluza zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Xofluza darf nicht eingenommen werden zusammen mit:

- Abführmitteln (Laxanzien), magensäurebindenden Arzneimitteln (Antazida) oder Ergänzungspräparaten, die Eisen, Zink, Selen, Calcium oder Magnesium enthalten.

Die oben aufgeführten Arzneimittel können die Wirkung von Xofluza abschwächen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, die Anwendung von Xofluza zu vermeiden. Fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xofluza hat wahrscheinlich keinen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Xofluza enthält Lactose

Xofluza enthält Lactose (eine Zuckerart). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Xofluza enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 23 mg Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Xofluza einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wann ist Xofluza einzunehmen?

Zur Behandlung einer Virusgrippe nehmen Sie Xofluza als Einmaldosis baldmöglichst innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen Ihrer Grippe-symptome ein.

Zur Vorbeugung einer Virusgrippe nehmen Sie Xofluza als Einmaldosis baldmöglichst innerhalb von 48 Stunden nach Kontakt mit einer infizierten Person ein.

Wie viel Xofluza müssen Sie einnehmen?

Die für Sie geeignete Dosis von Xofluza hängt von Ihrem Körpergewicht ab. Ihr Arzt oder Apotheker wird Ihnen sagen, wie viel Sie einnehmen müssen.

Ihr Körpergewicht	Dosis von Xofluza
< 20 kg	Bitte lesen Sie die Packungsbeilage von Xofluza Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
≥ 20 kg - < 80 kg	Einmaldosis von 40 mg als - 2 x 20-mg-Tabletten
80 kg oder mehr	Einmaldosis von 80 mg als - 2 x 40-mg-Tabletten

Xofluza kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Nehmen Sie alle Tabletten mit Wasser ein.

Wenn Sie eine größere Menge von Xofluza eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge von diesem Arzneimittel eingenommen haben als Sie sollten, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie die Einnahme von Xofluza vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Teildosis oder Ihrer gesamten Dosis vergessen haben, holen Sie dies baldmöglichst nach.

Zur Behandlung einer Virusgrippe sollten Sie Xofluza innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen Ihrer Grippe-symptome einnehmen.

Zur Vorbeugung einer Virusgrippe sollten Sie Xofluza innerhalb von 48 Stunden nach engem Kontakt mit einer Person, von der bekannt ist oder vermutet wird, dass sie eine Virusgrippe hat, einnehmen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Erwachsene, Jugendliche und Kinder

Wenden Sie sich umgehend an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

- Schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie), mit Anzeichen wie Schwellung von Gesicht oder Haut, juckendem Hautausschlag, niedrigem Blutdruck und Atembeschwerden.

Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen kann mit den vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden.

Andere mögliche Nebenwirkungen:

Die folgende Nebenwirkung tritt **gelegentlich** auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Juckender Hautausschlag

Kinder (1 bis < 12 Jahre)

Die folgenden Nebenwirkungen treten **häufig** auf (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Durchfall, Ausschlag und Erbrechen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem*](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xofluza aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.


In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**Was Xofluza enthält**

- Der Wirkstoff ist: Baloxavir marboxil.
- Jede 20-mg-Filmtablette enthält 20 mg Baloxavir marboxil. Jede 40-mg-Filmtablette enthält 40 mg Baloxavir marboxil.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 „Xofluza enthält Lactose“), Croscarmellose-Natrium ([E468] siehe Abschnitt 2 „Xofluza enthält Natrium“), Povidon (K25) (E1201), mikrokristalline Cellulose (E460), Natriumstearylfumarat im Tablettenkern, und Hypromellose (E464), Talkum (E553b) und Titandioxid (E171) im Filmüberzug.

Wie Xofluza aussieht und Inhalt der Packung

Xofluza 20 mg Tabletten sind weiße bis hellgelbe, längliche Filmtabletten mit der Prägung „ 772“ auf einer Seite und „20“ auf der anderen Seite.

Xofluza 20 mg Filmtabletten sind in Blisterpackungen mit 2 Stück erhältlich.

Xofluza 40 mg Tabletten sind weiße bis hellgelbe, längliche Filmtabletten mit der Prägung „BXM40“ auf einer Seite.

Xofluza 40 mg Filmtabletten sind in Blisterpackungen mit 2 Stück erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

(See 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

Polska

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Xofluza 40 mg Filmtabletten **Xofluza 80 mg Filmtabletten** Baloxavir marboxil

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xofluza und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xofluza beachten?
3. Wie ist Xofluza einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xofluza aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xofluza und wofür wird es angewendet?

Was ist Xofluza?

Xofluza enthält Baloxavir marboxil. Dies ist ein antivirales Arzneimittel, das als „CAP-abhängiger Endonuclease-Hemmer“ bezeichnet wird.

Xofluza wird angewendet zur Behandlung und Vorbeugung der Virusgrippe (Influenza). Dieses Arzneimittel stoppt die Ausbreitung von Grippeviren im Körper - und trägt dazu bei, die Zeit bis zur Erholung von den Symptomen zu verkürzen.

Wofür wird Xofluza angewendet?

- Xofluza wird angewendet zur Behandlung der Virusgrippe bei Patienten ab 1 Jahr oder älter, die seit weniger als 48 Stunden Grippe-symptome haben.
- Xofluza wird angewendet zur Vorbeugung einer Virusgrippe bei Personen ab 1 Jahr oder älter, die mit einer Person engen Kontakt hatten, von der bekannt ist oder vermutet wird, dass sie eine Virusgrippe hat.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xofluza beachten?

Xofluza darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Baloxavir marboxil oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Xofluza einnehmen.

Kleinkinder und Kinder

Dieses Arzneimittel darf nicht an Kinder unter 1 Jahr gegeben werden, da die Wirkungen von Xofluza in dieser Altersgruppe nicht bekannt sind.

Einnahme von Xofluza zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Xofluza darf nicht eingenommen werden zusammen mit:

- Abführmitteln (Laxanzien), magensäurebindenden Arzneimitteln (Antazida) oder Ergänzungspräparaten, die Eisen, Zink, Selen, Calcium oder Magnesium enthalten.

Die oben aufgeführten Arzneimittel können die Wirkung von Xofluza abschwächen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, die Anwendung von Xofluza zu vermeiden. Fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xofluza hat wahrscheinlich keinen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Xofluza enthält Lactose

Xofluza enthält Lactose (eine Zuckerart). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Xofluza enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 23 mg Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Xofluza einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wann ist Xofluza einzunehmen?

Zur Behandlung einer Virusgrippe nehmen Sie Xofluza als Einmaldosis baldmöglichst innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen Ihrer Grippe-symptome ein.

Zur Vorbeugung einer Virusgrippe nehmen Sie Xofluza als Einmaldosis baldmöglichst innerhalb von 48 Stunden nach Kontakt mit einer infizierten Person ein.

Wie viel Xofluza müssen Sie einnehmen?

Die für Sie geeignete Dosis von Xofluza hängt von Ihrem Körpergewicht ab. Ihr Arzt oder Apotheker wird Ihnen sagen, wie viel Sie einnehmen müssen.

Ihr Körpergewicht	Dosis von Xofluza
< 20 kg	Bitte lesen Sie die Packungsbeilage von Xofluza Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
≥ 20 kg - < 80 kg	Einmaldosis von 40 mg als - 1 x 40-mg-Tablette
80 kg oder mehr	Einmaldosis von 80 mg als - 1 x 80-mg-Tablette

Xofluza kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Nehmen Sie die Tablette mit Wasser ein.

Wenn Sie eine größere Menge von Xofluza eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge von diesem Arzneimittel eingenommen haben als Sie sollten, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie die Einnahme von Xofluza vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme Ihrer Dosis vergessen haben, holen Sie dies baldmöglichst nach.

Zur Behandlung einer Virusgrippe sollten Sie Xofluza innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen Ihrer Grippe-symptome einnehmen.

Zur Vorbeugung einer Virusgrippe sollten Sie Xofluza innerhalb von 48 Stunden nach engem Kontakt mit einer Person, von der bekannt ist oder vermutet wird, dass sie eine Virusgrippe hat, einnehmen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Erwachsene, Jugendliche und Kinder

Wenden Sie sich umgehend an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

- Schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie), mit Anzeichen wie Schwellung von Gesicht oder Haut, juckendem Hautausschlag, niedrigem Blutdruck und Atembeschwerden.

Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen kann mit den vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden.

Andere mögliche Nebenwirkungen:

Die folgende Nebenwirkung tritt **gelegentlich** auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Juckender Hautausschlag

Kinder (1 bis < 12 Jahre)

Die folgenden Nebenwirkungen treten **häufig** auf (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Durchfall, Ausschlag und Erbrechen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem*](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xofluza aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xofluza enthält

- Der Wirkstoff ist: Baloxavir marboxil.
- Jede 40-mg-Filmtablette enthält 40 mg Baloxavir marboxil. Jede 80-mg-Filmtablette enthält 80 mg Baloxavir marboxil.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 „Xofluza enthält Lactose“), Croscarmellose-Natrium ([E468] siehe Abschnitt 2 „Xofluza enthält Natrium“), Povidon (K25) (E1201), mikrokristalline Cellulose (E460), Natriumstearylformurat im Tablettkern, und Hypromellose (E464), Talkum (E553b) und Titandioxid (E171) im Filmüberzug.

Wie Xofluza aussieht und Inhalt der Packung

Xofluza 40 mg Tabletten sind weiße bis hellgelbe, längliche Filmtabletten mit der Prägung „BXM40“ auf einer Seite.

Xofluza 40 mg Filmtabletten sind in Blisterpackungen mit 1 Stück erhältlich.

Xofluza 80 mg Tabletten sind weiße bis hellgelbe, längliche Filmtabletten mit der Prägung „BXM80“ auf einer Seite.

Xofluza 80 mg Filmtabletten sind in Blisterpackungen mit 1 Stück erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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 2794 500

Danmark

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

Malta

(See 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

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

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Xofluza 2 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Baloxavir marboxil

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Die Informationen dieser Packungsbeilage sind für Sie oder eine von Ihnen betreute Person bestimmt, in der Packungsbeilage wird aber nur die Anrede „Sie“ verwendet.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xofluza und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xofluza beachten?
3. Wie ist Xofluza einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xofluza aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xofluza und wofür wird es angewendet?

Was ist Xofluza?

Xofluza enthält Baloxavir marboxil. Dies ist ein antivirales Arzneimittel, das als „CAP-abhängiger Endonuclease-Hemmer“ bezeichnet wird.

Xofluza wird angewendet zur Behandlung und Vorbeugung der Virusgrippe (Influenza). Dieses Arzneimittel stoppt die Ausbreitung von Grippeviren im Körper - und trägt dazu bei, die Zeit bis zur Erholung von den Symptomen zu verkürzen.

Wofür wird Xofluza angewendet?

- Xofluza wird angewendet zur Behandlung der Virusgrippe bei Patienten ab 1 Jahr oder älter, die seit weniger als 48 Stunden Grippesymptome haben.
- Xofluza wird angewendet zur Vorbeugung einer Virusgrippe bei Personen ab 1 Jahr oder älter, die mit einer Person engen Kontakt hatten, von der bekannt ist oder vermutet wird, dass sie eine Virusgrippe hat.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xofluza beachten?

Xofluza darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Baloxavir marboxil oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Xofluza einnehmen.

Kleinkinder und Kinder

Dieses Arzneimittel darf nicht an Kinder unter 1 Jahr gegeben werden, da die Wirkungen von Xofluza in dieser Altersgruppe nicht bekannt sind.

Einnahme von Xofluza zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Xofluza darf nicht eingenommen werden zusammen mit:

- Abführmitteln (Laxanzien), magensäurebindenden Arzneimitteln (Antazida) oder Nahrungsergänzungsmitteln, die Eisen, Zink, Selen, Calcium oder Magnesium enthalten.

Die oben aufgeführten Arzneimittel können die Wirkung von Xofluza abschwächen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, die Anwendung von Xofluza zu vermeiden. Fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xofluza hat wahrscheinlich keinen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Xofluza enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 23,6 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz) pro 20 ml Suspension zum Einnehmen. Dies entspricht 1,2 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Xofluza enthält Maltitol

Dieses Arzneimittel enthält 700 mg Maltitol pro 20 ml Suspension zum Einnehmen. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. Wie ist Xofluza einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Vermeiden Sie Hautkontakt.

Wann ist Xofluza einzunehmen?

Zur Behandlung einer Virusgrippe nehmen Sie Xofluza als Einmaldosis baldmöglichst innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen Ihrer Grippesymptome ein.

Zur Vorbeugung einer Virusgrippe nehmen Sie Xofluza als Einmaldosis baldmöglichst innerhalb von 48 Stunden nach Kontakt mit einer infizierten Person ein.

Wie viel Xofluza müssen Sie einnehmen?

Die für Sie geeignete Dosis von Xofluza hängt von Ihrem Körpergewicht ab. Ihr Arzt oder Apotheker wird Ihnen sagen, wie viel Sie einnehmen müssen.

Körpergewicht des Patienten	Volumen der Suspension zum Einnehmen nach Rekonstitution
Bis zu 20 kg	1 ml pro kg (Körpergewicht)
20 kg bis weniger als 80 kg	20 ml (aus einer Flasche)
80 kg und mehr	40 ml (aus zwei Flaschen)

Xofluza kann unabhängig von den Mahlzeiten (entweder auf leeren Magen oder nach einer Mahlzeit) eingenommen werden. Das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und die fertige Suspension zum Einnehmen dürfen nicht ins Essen gemischt werden. Jedes Mischen, das nicht den Empfehlungen entspricht, liegt in der Verantwortung des medizinischen Fachpersonals oder des Anwenders.

Xofluza kann über eine Magensonde gegeben werden. Befolgen Sie die Anweisungen Ihres Arztes oder Apothekers bezüglich der Gabe von Xofluza über eine Magensonde.

Wenn Sie eine größere Menge von Xofluza eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge von diesem Arzneimittel eingenommen haben als Sie sollten, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie die Einnahme von Xofluza vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme Ihrer Dosis vergessen haben, holen Sie dies baldmöglichst nach. Ist das Granulat bereits rekonstituiert, nehmen Sie die Dosis innerhalb von 10 Stunden nach der Zubereitung ein.

Zur Behandlung einer Virusgrippe sollten Sie Xofluza innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen Ihrer Grippesymptome einnehmen.

Zur Vorbeugung einer Virusgrippe sollten Sie Xofluza innerhalb von 48 Stunden nach engem Kontakt mit einer Person, von der bekannt ist oder vermutet wird, dass sie eine Virusgrippe hat, einnehmen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Erwachsene, Jugendliche und Kinder

Wenden Sie sich umgehend an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

- Schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie), mit Anzeichen wie Schwellung von Gesicht oder Haut, juckendem Hautausschlag, niedrigem Blutdruck und Atembeschwerden.

Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen kann mit den vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden.

Andere mögliche Nebenwirkungen:

Die folgende Nebenwirkung tritt **gelegentlich** auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Juckender Hautausschlag

Kinder (1 bis < 12 Jahre)

Die folgenden Nebenwirkungen treten **häufig** auf (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Durchfall, Ausschlag und Erbrechen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem* anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xofluza aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Vor der Herstellung: Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Nach der Herstellung: Nicht über 30 °C lagern und innerhalb von 10 Stunden verwenden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xofluza enthält

- Der Wirkstoff ist: Baloxavir marboxil.
- Jede Flasche Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 40 mg Baloxavir marboxil.
- Die sonstigen Bestandteile sind hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Hypromellose (E464), Maltitol ([E965], siehe Abschnitt 2 „Xofluza enthält Maltitol“), Mannitol (E421), Povidon (K25) (E1201), Natriumchlorid (siehe Abschnitt 2 „Xofluza enthält Natrium“), Erdbeergeschmack (enthält Propylenglykol), Sucralose (E955) und Talkum (E553b).

Wie Xofluza aussieht und Inhalt der Packung

- Xofluza Granulat ist weiß bis leicht gelblich.
- Xofluza 2 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist in Braunglasflaschen mit weißem kindergesichertem Schraubverschluss mit Originalitätsverschluss, mit 40 mg Granulat zum Mischen mit 20 ml Trinkwasser erhältlich.
- Jede Faltschachtel enthält 1 Flasche, 1 Flaschenadapter zum Eindrücken (um das Aufziehen der zubereiteten Xofluza Suspension zum Einnehmen mit der Dosierhilfe zu erleichtern), 1 Messbecher (zum Abmessen von 20 ml Trinkwasser), eine orale 3-ml- und eine orale 10-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (um die richtige Menge des Arzneimittels in den Mund zu geben). Auf jeder Dosierhilfe sind Milliliter (ml)-Markierungen angebracht (siehe Abbildungen unter *Anweisungen für den Anwender*).

Für Hinweise zur Zubereitung der Suspension und zum Abmessen, zur Einnahme oder Gabe des Arzneimittels lesen Sie bitte die *Anweisungen für den Anwender*.

Pharmazeutischer Unternehmer

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

(See Ireland)

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Anweisungen für den Anwender
Xofluza 2 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Baloxavir marboxil



Lesen Sie die gesamten Anweisungen für den Anwender durch, bevor Sie Xofluza mischen (herstellen) und/oder anwenden.

Bitten Sie Ihren Arzt und/oder Apotheker, Ihnen zu zeigen, wie Xofluza anzuwenden ist.

Die Informationen in dieser Gebrauchsanweisung sind für Sie oder für eine von Ihnen betreute Person bestimmt, in der Gebrauchsanweisung wird aber nur die Anrede „Sie“ verwendet.

Aufbewahrung

- Vor der Herstellung: Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
- Nach der Herstellung: Nicht über 30 °C lagern und innerhalb von 10 Stunden verwenden.
- Wenn Xofluza höheren als den empfohlenen Temperaturen ausgesetzt war, muss das Arzneimittel verworfen werden (siehe *Schritt 15*).
- Bewahren Sie Xofluza stets für Kinder unzugänglich auf.

Wichtige Informationen

- Waschen Sie sich vor und nach der Anwendung von Xofluza die Hände.
- Wenn die Suspension von Xofluza mit Ihrer Haut oder anderen Oberflächen in Kontakt kommt, waschen Sie diese mit Wasser und Seife ab.
- Kontrollieren Sie vor der Anwendung das Verfalldatum und ob das Produkt beschädigt ist.
- Wenn Sie Xofluza als Suspension erhalten haben, prüfen Sie die Mischzeit und verwenden Sie die Suspension unmittelbar oder innerhalb von 10 Stunden nach dem Mischen.
- Xofluza kann über eine Magensonde gegeben werden. Befolgen Sie die Anweisungen Ihres Arztes oder Apothekers bezüglich der Gabe von Xofluza über eine Magensonde.
- × Xofluza **nicht** schütteln.

Dosierung von Xofluza

- Die Anwendung von Xofluza ist abhängig vom Körpergewicht des Patienten.
- Für die richtige Dosierung siehe die Tabelle in *Schritt 17*.
 - Wenn Sie sich dennoch nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.
- Die Suspension zum Einnehmen von Xofluza wird als einmalige Einzeldosis angewendet.
- **Wenden Sie XOFLUZA unmittelbar nach dem Mischen an.**
 - Wenn die sofortige Anwendung nicht möglich ist, innerhalb von 10 Stunden nach dem Mischen verwenden.
- Nicht verwendete Mengen sind nach der Anwendung zu entsorgen.
- × Die Suspension zum Einnehmen von Xofluza **nicht** für eine andere Person wiederverwenden.

PHASE 1: BEVOR SIE ANFANGEN



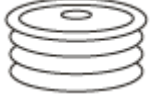
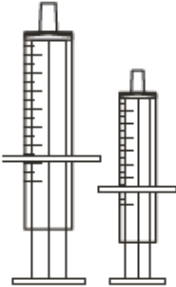
Arzneimittel überprüfen

1. Prüfen Sie, ob Xofluza bereits von einem Apotheker gemischt wurde.
2. Kontrollieren Sie vor der Anwendung das Verfalldatum und ob das Produkt beschädigt ist.

Aufbewahrungsbedingungen

- Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (vor der Herstellung mit Wasser):
 × Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
- Hergestellte Suspension zum Einnehmen:
 Unmittelbar nach der Herstellung mit Trinkwasser anwenden. Wenn die sofortige Anwendung nicht möglich ist, kann das hergestellte Produkt bis zu 10 Stunden (nicht über 30 °C) gelagert werden.
- Bewahren Sie Xofluza stets für Kinder unzugänglich auf.

Inhalt der Schachtel überprüfen

	<p>1 Flasche Xofluza</p>
	<p>1 Messbecher</p>
	<p>1 Flaschenadapter zum Eindrücken</p>
	<p>2 Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen: 3 ml und 10 ml</p>

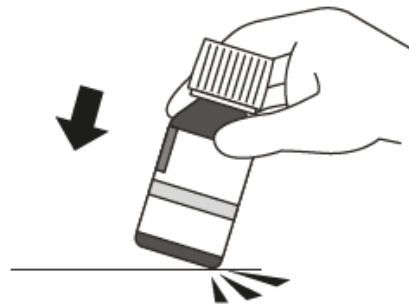
× **Nicht** verwenden, wenn die bereitgestellten Materialien unvollständig oder beschädigt sind.

PHASE 2: ZUBEREITUNG VON XOFLUZA

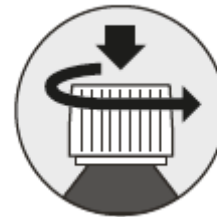
3. Wenn das Arzneimittel von Ihrem Apotheker gemischt wurde und die Flasche eine Flüssigkeit enthält, fahren Sie mit **PHASE 3: DOSIERUNG** fort. Anderenfalls lesen Sie weiter.
4. Waschen Sie sich vor und nach der Anwendung von Xofluza die Hände.

Granulat aufschütteln und Flasche öffnen

5. Klopfen Sie den Flaschenboden vorsichtig gegen eine harte Oberfläche, um das Xofluza Granulat aufzuschütteln.



- Drücken Sie zum Öffnen der Flasche den Schraubverschluss herunter und drehen Sie ihn in die angegebene Pfeilrichtung. Bewahren Sie den Schraubverschluss für das spätere Schwenken der Suspension auf.



20 ml Trinkwasser zum Granulat hinzufügen

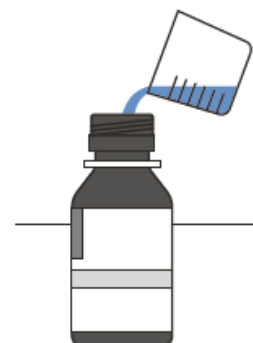
× **Kein** Wasser hinzufügen, wenn die Flasche eine Suspension enthält und bereits von Ihrem Apotheker gemischt wurde.

7. Spülen Sie den (mitgelieferten) Messbecher vor der Anwendung aus.
8. Geben Sie 20 ml Trinkwasser temperiert auf Raumtemperatur in den Messbecher. Überprüfen Sie, dass der Messbecher genau 20 ml enthält.



20 ml

9. Geben Sie das Wasser in die Flasche.



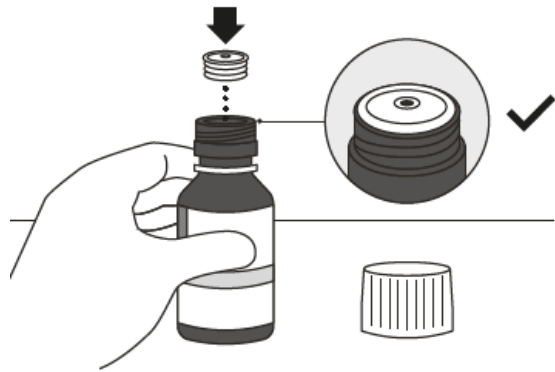
× **Keine** anderen Nahrungsmittel oder Flüssigkeiten als Trinkwasser zum Mischen der Xofluza Suspension zum Einnehmen verwenden.

Flaschenadapter einsetzen

10. Halten Sie mit einer Hand die Flasche auf dem Tisch fest.

11. Setzen Sie den Flaschenadapter in die Öffnung ein und drücken Sie ihn herunter.

- Der Flaschenadapter muss vollständig gegen den Flaschenrand gedrückt sein.

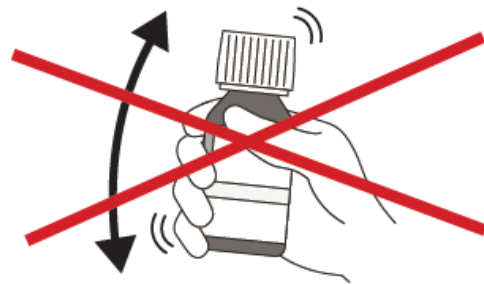


12. Schrauben Sie den Schraubverschluss wieder fest auf die Flasche.

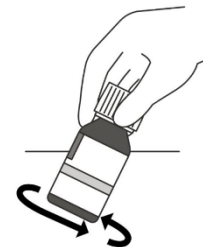


Die Flasche **nicht** schütteln.

Schütteln führt zu Schaumbildung und kann eine fehlerhafte Dosierung verursachen.




13. Greifen Sie die Flasche am Schraubverschluss und schwenken Sie sie vorsichtig 1 Minute lang mit einer kreisenden Bewegung.

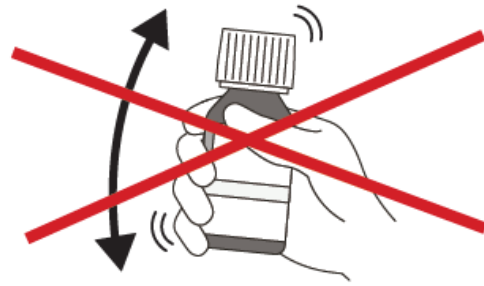


14. Bewahren Sie Xofluzä bei Raumtemperatur (nicht über 30 °C) auf und verwenden Sie das Arzneimittel unmittelbar nach dem Mischen. Wenn die sofortige Anwendung nicht möglich ist, innerhalb von 10 Stunden nach dem Mischen verwenden.

PHASE 3: DOSIERUNG VON XOFLUZA

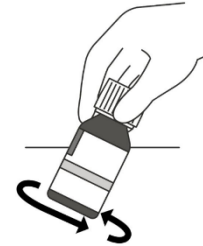
15. Achten Sie darauf, dass Xofluzä bei Raumtemperatur (nicht über 30 °C) aufbewahrt und innerhalb der vergangenen 10 Stunden gemischt wurde. Anderenfalls dürfen Sie das Arzneimittel nicht verwenden. Wenden Sie sich in diesem Fall an Ihren Arzt oder Apotheker.

 Die Flasche **nicht** schütteln.
Schütteln führt zu Schaumbildung und kann eine fehlerhafte Dosierung verursachen.



16. Greifen Sie die Flasche am Schraubverschluss und schwenken Sie sie vorsichtig 1 Minute lang mit einer kreisenden Bewegung.

 1 min



Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen auswählen

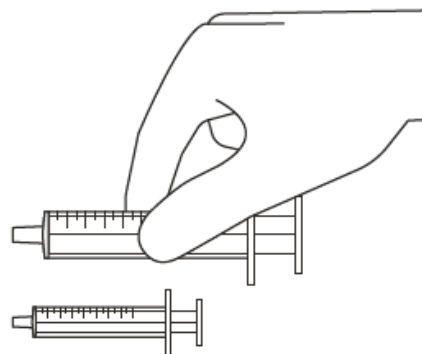
17. Verwenden Sie das Dosisvolumen, das Ihr Arzt oder Apotheker angegeben hat, oder wählen Sie das Dosisvolumen nach dem Körpergewicht aus (siehe Tabelle unten). Wenn Sie sich nicht sicher sind, welches Volumen Sie verwenden sollen, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Körpergewicht des Patienten	Volumen der Suspension zum Einnehmen
bis zu 20 kg	1 ml pro kg Körpergewicht
20 kg bis < 80 kg	20 ml (aus einer Flasche)
80 kg oder mehr	40 ml (aus zwei Flaschen)

Beispiel: Für ein Kind mit einem Körpergewicht von 12 kg beträgt die Dosis 12 ml Xofluza Suspension zum Einnehmen.

18. Wählen Sie die Applikationsspritze nach dem Dosisvolumen aus.

- Wenn die Dosis mehr als 10 ml beträgt, müssen Sie zweimal Arzneimittel aus der Flasche entnehmen, wobei die große Applikationsspritze verwendet wird.
- Beträgt die zweite Entnahme weniger als 3 ml, verwenden Sie zur Entnahme aus der Flasche die kleine Applikationsspritze.



Wenn Sie sich nicht sicher sind, welche Applikationsspritze Sie verwenden sollen, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Beispiel: Entnehmen Sie für eine volle Dosis von 12 ml mit der großen Applikationsspritze 10 ml und dann mit der kleinen Applikationsspritze 2 ml.

× Die Applikationsspritzen **nicht** über die Markierung hinaus füllen. Geben Sie mehrere Dosen, indem Sie eine Applikationsspritze zweimal oder zwei Applikationsspritzen verwenden.

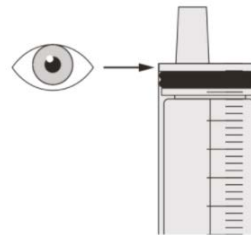
Flasche öffnen

19. Drücken Sie zum Öffnen der Flasche Schraubverschluss herunter und drehen Sie ihn in die angegebene Pfeilrichtung.
- Bewahren Sie den Schraubverschluss auf, um die Flasche nach der Anwendung wieder zu verschließen.

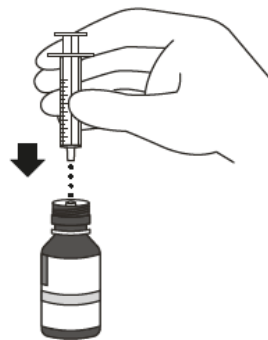


Applikationsspritze einsetzen

20. Drücken Sie den Kolben der Applikationsspritze ganz nach unten, um etwaige Luft zu entfernen.

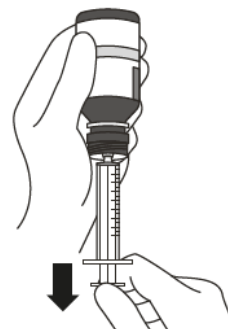


21. Halten Sie die Flasche auf dem Tisch fest und führen Sie die Spitze der Applikationsspritze in den Flaschenadapter ein.



Suspension entnehmen

22. Drehen Sie zum Befüllen der Applikationsspritze die Flasche zusammen mit der Applikationsspritze vorsichtig um.
23. Halten Sie die Applikationsspritze fest im Flaschenadapter und ziehen Sie den Kolben langsam zurück, um die benötigte Menge der Suspension zu entnehmen, bis sich die Kolbenspitze auf der Höhe der entsprechenden Markierung an der Applikationsspritze befindet.



Applikationsspritze entfernen

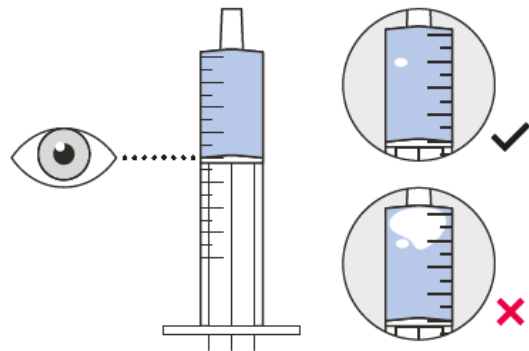
24. Halten Sie den Kolben in Position (da er sich sonst bewegen könnte), drehen Sie die Flasche zusammen mit der Applikationsspritze um und stellen Sie sie auf den Tisch.

25. Entfernen Sie die Applikationsspritze vom Flaschenadapter.



Volumen in der Applikationsspritze überprüfen

26. Halten Sie die Applikationsspritze mit der Spitze nach oben und prüfen Sie, dass:
- Sie das korrekte Volumen entnommen haben.
 - keine großen Luftblasen vorhanden sind.



Hinweis: Falls Sie nicht das korrekte Volumen entnommen haben oder große Luftblasen in der Applikationsspritze sind, setzen Sie die Applikationsspritze erneut in den Flaschenadapter ein, geben Sie das Arzneimittel in die Flasche zurück und entnehmen Sie das Arzneimittel erneut (beginnen Sie mit *Schritt 22*).

× Die Applikationsspritzen **nicht** über die Markierung hinaus füllen. Geben Sie mehrere Dosen, indem Sie eine Applikationsspritze zweimal oder zwei Applikationsspritzen verwenden.

PHASE 4: GABE DER DOSIS



Xofluza **nicht** direkt in den Hals oder zu schnell geben, da dies zu Verschlucken führen kann.

27. Sitzen Sie aufrecht, um ein Verschlucken der Suspension zu vermeiden.

28. Führen Sie die Applikationsspritze in den Mund ein und richten Sie die Spitze längs einer Wange aus.



29. Drücken Sie den Kolben langsam vollständig herunter. Achten Sie darauf, dass das Arzneimittel geschluckt wird.

Hinweis: Wenn die vollständige Dosis mehrere Entnahmen erfordert, beginnen Sie noch einmal mit

Schritt 20.

PHASE 5: NACH DER VERABREICHUNG

30. Nach der Gabe des Arzneimittels können Sie etwas Wasser trinken.



31. Verschließen Sie die Flasche mit der übrig gebliebenen Xofluza Suspension und geben Sie sie bei Ihrem Apotheker oder einer örtlichen Sammelstelle ab.

Entsorgen Sie die Applikationsspritze(n) im Haushaltsabfall.



32. Waschen Sie Ihre Hände.

- × Entsorgen Sie Arzneimittel **nicht** im Abwasser oder Haushaltsabfall.
- × Die Xofluza Suspension zum Einnehmen **nicht** für eine andere Person wiederverwenden.