

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xofluza 20 mg filmomhulde tabletten

Xofluza 40 mg filmomhulde tabletten

Xofluza 80 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Xofluza 20 mg

Elke tablet bevat 20 mg baloxavir marboxil.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 77,9 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Xofluza 40 mg

Elke tablet bevat 40 mg baloxavir marboxil.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 155,8 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Xofluza 80 mg

Elke tablet bevat 80 mg baloxavir marboxil.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 311,6 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Xofluza 20 mg

Witte tot lichtgele, langwerpige, filmomhulde tabletten met een lengte van circa 8,6 mm, met de inscriptie ‘Ⓢ 772’ op de ene kant en ‘20’ op de andere kant.

Xofluza 40 mg

Witte tot lichtgele, langwerpige, filmomhulde tabletten met een lengte van circa 11,1 mm, met op één kant de inscriptie ‘BXM40’.

Xofluza 80 mg

Witte tot lichtgele, langwerpige, filmomhulde tabletten met een lengte van circa 16,1 mm, met op één kant de inscriptie 'BXM80'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van influenza

Xofluza is geïndiceerd voor de behandeling van ongecompliceerde influenza bij patiënten van 1 jaar en ouder.

Profylaxe van influenza na blootstelling

Xofluza is geïndiceerd voor de profylaxe van influenza na blootstelling bij personen van 1 jaar en ouder.

Xofluza moet worden gebruikt volgens de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling van influenza

Een enkelvoudige dosis baloxavir marboxil moet zo snel mogelijk worden ingenomen binnen 48 uur na aanvang van de symptomen.

Profylaxe van influenza na blootstelling

Een enkelvoudige dosis baloxavir marboxil moet zo snel mogelijk worden ingenomen binnen 48 uur na nauw contact met iemand van wie bekend is of vermoed wordt dat deze persoon influenza heeft (zie rubriek 5.1).

Volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen (≥ 1 jaar)

De aanbevolen enkelvoudige orale dosis baloxavir marboxil, wordt bepaald door het lichaamsgewicht (zie tabel 1).

Volwassenen, adolescenten en kinderen die niet in staat zijn of moeite hebben met het doorslikken van tabletten, of die enterale toediening nodig hebben, kunnen in plaats daarvan worden behandeld met Xofluza granulaat voor orale suspensie. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van Xofluza 2 mg/ml granulaat voor orale suspensie.

Tabel 1 Dosis baloxavir marboxil per lichaamsgewicht van de patiënt (≥ 1 jaar)

Lichaamsgewicht patiënt	Aanbevolen orale dosis
< 20 kg	Raadpleeg de SmPC van Xofluza 2 mg/ml granulaat voor orale suspensie
≥ 20 kg tot < 80 kg	Een enkelvoudige dosis van 40 mg ingenomen als 1 x 40 mg tablet OF 2 x 20 mg tabletten
≥ 80 kg	Een enkelvoudige dosis van 80 mg ingenomen als 1 x 80 mg tablet OF 2 x 40 mg tabletten

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over herbehandeling met baloxavir marboxil bij ongecompliceerde influenza of als profylaxe van influenza na herhaalde blootstelling gedurende één influenzaseizoen.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse A of B). De veiligheid en werkzaamheid van baloxavir marboxil zijn niet vastgesteld bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse C).

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid van baloxavir marboxil bij kinderen jonger dan 1 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De tabletten moeten worden ingenomen met water.

Xofluza kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Xofluza mag niet worden ingenomen met middelen die polyvalente kationen bevatten, zoals laxemiddelen, antacida of orale supplementen die ijzer, zink, selenium, calcium of magnesium bevatten (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lactose-intolerantie

Xofluza bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op baloxavir marboxil of de actieve metaboliet baloxavir

Middelen die polyvalente kationen bevatten kunnen de plasmaconcentraties van baloxavir verlagen. Xofluza dient niet te worden ingenomen met middelen die polyvalente kationen bevatten, zoals laxeermiddelen, antacida of orale supplementen die ijzer, zink, selenium, calcium of magnesium bevatten.

Immuunrespons op influenzavirus

Er is geen onderzoek gedaan naar interacties met influenzavaccins en baloxavir marboxil. In onderzoeken naar op natuurlijke wijze verworven en experimentele influenza werd de humorale antilichaamrespons op influenza-infectie niet verstoord door behandeling met Xofluza.

Pediatrische populatie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van baloxavir marboxil bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Xofluza te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of baloxavir marboxil of baloxavir bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Baloxavir marboxil en de metabolieten ervan worden uitgescheiden in de melk van zogende ratten.

Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Xofluza moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er werden geen effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen bij dieronderzoek dat is uitgevoerd met baloxavir marboxil (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Xofluza heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheidsreacties zijn waargenomen na het op de markt komen en omvatten meldingen van anafylaxie/anafylactische reacties en minder ernstige vormen van overgevoeligheidsreacties, waaronder urticaria en angio-oedeem. Van deze bijwerkingen werd alleen urticaria waargenomen in klinische onderzoeken, met een geschatte frequentie van 'soms'.

Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld aan de hand van postmarketingervaring met baloxavir marboxil (tabel 2) op basis van spontane meldingen en gevallen uit niet-interventionele onderzoeksprogramma's. Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en de overeenkomende inschatting van de frequentie categorie is gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2 Bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen bij volwassenen, adolescenten en pediatrische patiënten

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerking (voorkeursterm, MedDRA)	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylaxie	Niet bekend
	Anafylactische reacties	Niet bekend
	Overgevoeligheid	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Urticaria*	Soms
	Angio-oedeem	Niet bekend

*De frequentie van urticaria is gebaseerd op gegevens uit klinisch onderzoek bij volwassenen en adolescenten. De andere bijwerkingen die hierboven staan vermeld, zijn niet gemeld in klinische onderzoeken

Pediatrische populatie

Het veiligheidsprofiel van baloxavir marboxil bij pediatrische patiënten (1 tot < 12 jaar) werd bepaald uit gegevens verzameld tijdens onderzoeken bij de behandeling en profylaxe na blootstelling. In tabel 3 staan de bijwerkingen die zijn geïdentificeerd op basis van klinische onderzoeken. Anafylactische reactie, anafylaxie, urticaria en angio-oedeem (zwellings van gezicht, ooglid en lippen) zijn gemeld na het in de handel brengen bij pediatrische patiënten (zie tabel 2).

Tabel 3 Bijwerkingen bij kinderen uit klinisch onderzoek

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerking (voorkeursterm, MedDRA)	Frequentie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree	Vaak
	Overgeven	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	Vaak

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Overdosering met baloxavir marboxil is gemeld in klinische onderzoeken en na het in de handel brengen. Bij de meeste meldingen van overdosering werden geen bijwerkingen gemeld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om vast te stellen welke symptomen verwacht kunnen worden bij een overdosis.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum bekend voor Xofluza. Bij overdosering dient standaard ondersteunende medische zorg te worden gestart op grond van de klachten en symptomen van de patiënt.

Het is onwaarschijnlijk dat baloxavir in significante mate wordt verwijderd door dialyse vanwege de hoge serumeiwitbinding.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, overige antivirale middelen, ATC-code: J05AX25.

Werkingsmechanisme

Baloxavir marboxil is een prodrug die door hydrolyse wordt omgezet in de actieve vorm, baloxavir, die werking tegen influenza uitoefent. Baloxavir werkt op de cap-afhankelijke endonuclease (CEN), een enzym dat specifiek is voor het influenzavirus in de polymerasezuur (PA)-subunit van het virale RNA-polymerasecomplex. Daardoor remt het de transcriptie van genomen in het influenzavirus, wat leidt tot remming van de replicatie van het influenzavirus.

Werking in vitro

De 50% remmende concentratie (IC₅₀) van baloxavir was 1,4 tot 3,1 nmol/l voor influenza A-virussen en 4,5 tot 8,9 nmol/l voor influenza B-virussen in een enzymremmingsassay.

In een MDCK-celweekassay waren de waarden van mediane 50% effectieve concentratie (EC₅₀-waarden) van baloxavir 0,73 nmol/l (n=31; spreiding: 0,20-1,85 nmol/l) voor stammen van subtype A/H1N1, 0,83 nmol/l (n=33; spreiding: 0,35-2,63 nmol/l) voor stammen van subtype A/H3N2 en 5,97 nmol/l (n=30; spreiding: 2,67-14,23 nmol/l) voor type B-stammen.

In een op MDCK-cellen gebaseerde virustiterreductie-assay lagen de waarden van 90% effectieve concentratie (EC₉₀-waarden) van baloxavir tussen 0,46 en 0,98 nmol/l voor virussen van subtype A/H1N1 en A/H3N2, tussen 0,80 en 3,16 nmol/l voor aviaire influenzavirussen van subtype A/H5N1 en A/H7N9 en tussen 2,21 en 6,48 nmol/l voor type B-virussen.

Resistentie

Virussen met de PA/I38T/F/M/N/S-mutatie die *in vitro* of in klinische onderzoeken geselecteerd zijn, toonden een verminderde gevoeligheid voor baloxavir, met een 11- tot 57-voudig verschil in de EC₅₀-waarden voor influenza A-virussen en een 2- tot 8-voudig verschil voor influenza B-virussen.

In de drie fase 3-onderzoeken naar de behandeling van ongecompliceerde influenza (zie hieronder) werd geen resistentie tegen baloxavir waargenomen bij basisisolaten. In de twee onderzoeken bij volwassenen en adolescenten werden door de behandeling ontstane PA/I38T/M/N-mutaties

gedetecteerd bij 36/370 (9,7%) en 15/290 (5,2%) patiënten die werden behandeld met baloxavir marboxil, maar de mutaties werden niet gedetecteerd bij patiënten die werden behandeld met placebo.

In het fase 3 onderzoek bij pediatrie patiënten werden PA/I38T/M/S-mutaties gevonden bij 11/57 (19,3%) met influenza geïnfecteerde proefpersonen behandeld met baloxavir marboxil.

In het fase 3-onderzoek naar profylaxe na blootstelling (zie hieronder), werden PA/I38T/M-mutaties gevonden bij 10/374 (2,7%) personen behandeld met baloxavir marboxil. PA/I38-substituties werden niet waargenomen bij personen behandeld met placebo, met uitzondering van 2 personen die baloxavir marboxil kregen als reddingsmedicatie.

Baloxavir is *in vitro* werkzaam tegen influenzavirussen die resistent worden beschouwd voor neuraminidaseremmers, waaronder stammen met de volgende mutaties: H274Y in A/H1N1, E119V en R292K in A/H3N2, R152K en D198E in type B-virus, H274Y in A/H5N1, R292K in A/H7N9.

Klinische onderzoeken

Behandeling van ongecompliceerde influenza

Volwassen en adolescentie patiënten

Capstone 1 (1601T0831) was een gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrisch fase 3-onderzoek dat werd uitgevoerd in Japan en de Verenigde Staten ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van een enkelvoudige orale dosis baloxavir marboxil in tabletvorm in vergelijking met zowel placebo als oseltamivir bij gezonde volwassen en adolescentie patiënten (leeftijd 12 tot 65 jaar) met ongecompliceerde influenza. Patiënten werden gerandomiseerd naar baloxavir marboxil (patiënten die 40 tot 80 kg wogen kregen 40 mg en patiënten die ≥ 80 kg wogen kregen 80 mg), oseltamivir 75 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen (alleen indien ≥ 20 jaar) of placebo. Dosering vond plaats binnen 48 uur na aanvang van de eerste symptomen.

In totaal werden 1436 patiënten (waarvan 118 in de leeftijd van 12 tot 18 jaar) geïncubeerd tijdens het griepseizoen van 2016-2017 op het noordelijk halfrond. De belangrijkste influenzavirusstam in dit onderzoek was het A/H3-subtype (84,8% tot 88,1%), gevolgd door het B-type (8,3% tot 9,0%) en het A/H1N1pdm-subtype (0,5% tot 3,0%). Het primaire werkzaamheidseindpunt was de tijd tot verbetering van de symptomen (hoesten, zere keel, hoofdpijn, neusverstopping, koortsachtigheid of koude rillingen, spier- of gewrichtspijn en vermoeidheid) (TTAS). Baloxavir marboxil gaf een statistisch significante vermindering van TTAS in vergelijking met placebo (tabel 4).

Tabel 4 Capstone 1: tijd tot verbetering van de symptomen (baloxavir marboxil versus placebo), ITTI-populatie*

Tijd tot vermindering van de symptomen (mediaan [uur])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (95%-BI) N=455	Placebo (95%-BI) N=230	Vershil tussen baloxavir marboxil en placebo (95%-BI voor verschil)	p-waarde
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

BI: betrouwbaarheidsinterval

* ITTI: De *Intention to-treat Infected* populatie bestond uit patiënten die het te onderzoeken middel kregen met een bevestigde diagnose van influenza. Bevestiging van influenza was gebaseerd op de resultaten van RT-PCR op dag 1.

Wanneer de groep met baloxavir marboxil werd vergeleken met de oseltamivir-groep was er geen statistisch significant verschil in TTAS (respectievelijk 53,5 uur versus 53,8 uur).

De mediane (95%-BI) TTAS voor baloxavir marboxil en placebo was respectievelijk 49,3 (44,0; 53,1) en 82,1 (69,5; 92,9) uur bij patiënten met symptomen gedurende 0 tot 24 uur en 66,2 (54,4; 74,7) en 79,4 (69,0; 91,1) uur bij patiënten met symptomen gedurende 24 tot 48 uur.

De mediane tijd tot herstel van koorts bij patiënten die behandeld werden met baloxavir marboxil was 24,5 uur (95%-BI: 22,6; 26,6) in vergelijking met 42,0 uur (95%-BI: 37,4; 44,6) bij patiënten die placebo kregen. Er werd geen verschil gezien in de duur van de koorts in de groep met baloxavir marboxil in vergelijking met de oseltamivir-groep.

Capstone 2 (1602T0832) was een gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrisch fase 3-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van een enkelvoudige orale dosis baloxavir marboxil in tabletvorm in vergelijking met zowel placebo als oseltamivir bij volwassen en adolescentie patiënten (≥ 12 jaar) met ongecompliceerde influenza die ten minste één predisponerende gastheerfactor hadden voor de ontwikkeling van complicaties. Patiënten werden gerandomiseerd naar een enkelvoudige orale dosis baloxavir marboxil (op basis van gewicht zoals in Capstone 1), oseltamivir 75 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen of placebo. Dosering vond plaats binnen 48 uur na aanvang van de eerste symptomen.

Van de in totaal 2184 patiënten waren 59 patiënten 12 tot 18 jaar, 446 patiënten waren 65 tot 75 jaar, 142 patiënten waren 75 tot 85 jaar en 14 patiënten waren ≥ 85 jaar. De belangrijkste influenzavirussen in dit onderzoek waren het A/H3-subtype (46,9% tot 48,8%) en influenza B (38,3% tot 43,5%). Het primaire werkzaamheidseindpunt was de tijd tot verbetering van tekenen en symptomen van influen(hoesten, zere keel, hoofdpijn, neusverstopping, koortsachtigheid of koude rillingen, spier- of gewrichtspijn en vermoeidheid) (TTIS). Baloxavir marboxil gaf een statistisch significante vermindering van TTIS in vergelijking met placebo (tabel 5).

Tabel 5 Capstone 2: tijd tot verbetering van de influenzasympptomen (baloxavir marboxil versus placebo), ITTI-populatie

Tijd tot verbetering van de influenzasympptomen (mediaan [uur])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (95%-BI) N=385	Placebo (95%-BI) N=385	Vershil tussen baloxavir marboxil en placebo (95%-BI voor verschil)	P-waarde
73,2 (67,5; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Wanneer de groep met baloxavir marboxil werd vergeleken met de oseltamivir-groep was er geen statistisch significant verschil in TTIS (respectievelijk 73,2 uur versus 81,0 uur).

De mediane (95%-BI) TTIS voor baloxavir marboxil en placebo was respectievelijk 68,6 (62,4; 78,8) en 99,1 (79,1; 112,6) uur bij patiënten met symptomen gedurende 0 tot en met 24 uur en 79,4 (67,9; 96,3) en 106,7 (92,7; 125,4) uur bij patiënten met symptomen gedurende meer dan 24 tot en met 48 uur.

Voor patiënten die geïnfecteerd waren met het type A/H3-virus was de mediane TTIS korter in de groep met baloxavir marboxil in vergelijking met de placebogroep, maar niet in vergelijking met de oseltamivir-groep (zie tabel 6). In de subgroep van patiënten die geïnfecteerd waren met het type B-virus was de mediane TTIS korter in de groep met baloxavir marboxil in vergelijking met zowel de placebo- als de oseltamivir-groep (zie tabel 6).

Tabel 6 Tijd tot verbetering van de symptomen per influenzavirus-subtype, ITTI-populatie

Tijd tot verbetering van de symptomen (uur) Mediaan [95%-BI]			
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

De mediane tijd tot herstel van koorts was 30,8 uur (95%-BI: 28,2; 35,4) in de groep met baloxavir marboxil in vergelijking met 50,7 uur (95%-BI: 44,6; 58,8) in de placebogroep. Er zijn geen duidelijke verschillen waargenomen tussen de groep met baloxavir marboxil en de oseltamivir-groep.

De totale incidentie van complicaties in verband met influenza (overlijden, ziekenhuisopname, sinusitis, otitis media, bronchitis en/of pneumonie) was 2,8% (11/388 patiënten) in de groep met baloxavir marboxil in vergelijking met 10,4% (40/386 patiënten) in de placebogroep. De lagere totale incidentie van complicaties in verband met influenza in de groep met baloxavir marboxil in vergelijking met de placebogroep komt vooral door de lagere incidentie van bronchitis (respectievelijk 1,8% versus 6,0%) en sinusitis (respectievelijk 0,3% versus 2,1%).

Pediatrische populatie (leeftijd 1 tot < 12 jaar)

Ministone 2 (CP40563) was een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter onderzoek met actieve controle, ontworpen om de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van een enkele orale dosis granulaat voor orale suspensie van baloxavir marboxil te evalueren in vergelijking met oseltamivir bij anderszins gezonde pediatrie patiënten (van 1 tot < 12 jaar) met griepachtige symptomen.

In totaal werden 173 patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 om een enkelvoudige orale dosis baloxavir marboxil te krijgen op basis van lichaamsgewicht (2 mg/kg voor patiënten die < 20 kg wegen of 40 mg voor patiënten die ≥ 20 kg wegen) of oseltamivir (dosis op basis van lichaamsgewicht) gedurende 5 dagen. Patiënten konden naar behoefte paracetamol krijgen. Patiënten die predisponerende gastheerfactoren hadden voor de ontwikkeling van complicaties (14% (25/173)) werden in het onderzoek opgenomen. De overheersende influenzavirusstam in dit onderzoek was het A/H3-subtype. Het primaire doel was om de veiligheid van een enkele dosis baloxavir marboxil te vergelijken met tweemaal daags oseltamivir gedurende 5 dagen. Een secundair doel was om de werkzaamheid van baloxavir marboxil met oseltamivir te vergelijken op basis van de werkzaamheidseindpunten, waaronder tijd tot verbetering van de tekenen en symptomen van influenza (hoesten en neussymptomen, tijd tot terugkeer naar normale gezondheid én activiteit, en duur van koorts).

De tijd tot verbetering van de tekenen en symptomen van influenza was vergelijkbaar tussen de groep met baloxavir marboxil (mediaan 138,1 uur [95%-BI: 116,6; 163,2]) en de oseltamivir-groep (mediaan 150 uur [95%-BI: 115,0; 165,7]) zie tabel 7.

Tabel 7 Tijd tot verbetering van tekenen en symptomen van influenza, ITTI-populatie

Tijd tot verbetering van symptomen (mediaan [uur])	
Baloxavir marboxil (95%-BI) N=80	Oseltamivir (95%-BI) N=43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

De mediane duur van koorts was vergelijkbaar tussen de groep met baloxavir marboxil (41,2 uur [95%-BI: 24,5; 45,7]) en de oseltamivir-groep (46,8 uur [95%-BI: 30,0; 53,5]).

De totale incidentie van complicaties in verband met influenza (overlijden, ziekenhuisopname, pneumonie, bronchitis, sinusitis, middenoorontsteking, encefalitis/encefalopathie, koortsstuipen, myositis) was 7,4% (6/81 patiënten) in de groep met baloxavir marboxil en 7% (3/43 patiënten) in de oseltamivir-groep. De incidentie van middenoorontsteking was 3,7% (3/81 patiënten) in de groep met baloxavir marboxil en 4,7% (2/43 patiënten) in de oseltamivir-groep. Sinusitis, pneumonie en bronchitis traden op bij één patiënt in de groep met baloxavir marboxil en koortsstuipen kwam voor bij één patiënt in de oseltamivir-groep.

Profylaxe van influenza na blootstelling

Onderzoek 1719T0834 was een gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrisch fase 3-onderzoek dat bij 749 personen in Japan werd uitgevoerd ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van een enkelvoudige dosis als orale tablet of als enkelvoudige dosis granulaat voor orale suspensie van baloxavir marboxil in vergelijking met placebo als profylaxe van influenza na blootstelling. De geïncludeerde personen waren huisgenoten van met influenza geïnfecteerde indexpatiënten.

Er zijn 607 personen van ≥ 12 jaar, en 142 proefpersonen tussen 1 en < 12 jaar die ofwel baloxavir marboxil op basis van gewicht, zoals in de behandelingsonderzoeken, of placebo kregen. De meerderheid van de proefpersonen (73%) werd geïncludeerd binnen 24 uur na het eerste optreden van de symptomen bij de indexpatiënten. De belangrijkste influenzavirusstammen bij de indexpatiënten waren het A/H3-subtype (48,6%) en het A/H1N1pdm-subtype (47,5%), gevolgd door influenza B (0,7%).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het percentage huisgenoten dat geïnfecteerd was met het influenzavirus, en koorts en ten minste één respiratoir symptoom had in de periode van dag 1 tot dag 10.

Er was sprake van een statistisch significante verlaging in het percentage proefpersonen met in het laboratorium bevestigde klinische influenza van 13,6% in de placebogroep tot 1,9% in de groep met baloxavir marboxil (zie tabel 8).

Tabel 8 Percentage personen met influenzavirus, koorts en ten minste één respiratoir symptoom (baloxavir versus placebo)

Percentage personen met influenzavirus, koorts en ten minste één respiratoir symptoom (%), mITT*-populatie			
Baloxavir marboxil (95%-BI)	Placebo (95%-BI)	Gecorrigeerd relatief risico (95%-BI voor relatief risico)	p-waarde
N=374 1,9 (0,8; 3,8)	N=375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Percentage personen ≥ 12 jaar met influenzavirus, koorts en ten minste één respiratoir symptoom (%)			
N=303 1,3 (0,4; 3,3)	N=304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Percentage proefpersonen van 1 tot < 12 jaar met influenzavirus, koorts en ten minste één respiratoir symptoom (%)			
N=71 4,2 (0,9; 11,9)	N=71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

* mITT: gemodificeerde Intention to-Treat. De mITT-populatie omvatte alle gerandomiseerde proefpersonen die het te onderzoeken middel kregen en van wie gegevens beschikbaar waren over de werkzaamheid na baseline bij de huisgenoten van met influenza geïnfecteerde indexpatiënten. De mITT-populatie werd gerandomiseerd geanalyseerd

Pediatrische populatie

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xofluza in een of meerdere subgroepen van pediatriese patiënten voor de behandeling van influenza en de preventie van influenza (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrijsch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt baloxavir marboxil extensief omgezet in de actieve metaboliet, baloxavir. De plasmaconcentratie van baloxavir marboxil is zeer laag of onder de detectielimiet (< 0,100 ng/ml).

Na een enkelvoudige orale toediening van 80 mg baloxavir marboxil is de tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie (t_{max}) ongeveer 4 uur in nuchtere toestand. De absolute biologische beschikbaarheid van baloxavir na orale toediening van baloxavir marboxil is niet vastgesteld.

Effect van voedsel

Uit een onderzoek naar het effect van voedsel bij de toediening van baloxavir marboxil aan gezonde vrijwilligers in nuchtere toestand en bij een maaltijd (van ongeveer 400 tot 500 kcal, waarvan 150 kcal uit vet) bleek dat de C_{max} en AUC van baloxavir met respectievelijk 48% en 36% werden verlaagd in niet-nuchtere toestand. De t_{max} bleef onveranderd in aanwezigheid van voedsel. In klinische onderzoeken zijn er geen klinisch relevante verschillen in werkzaamheid waargenomen wanneer baloxavir marboxil met of zonder voedsel werd toegediend.

Distributie

Tijdens een *in-vitro*-onderzoek was de binding van baloxavir aan menselijke serum-eiwitten, met name albumine, 92,9% tot 93,9%. Het schijnbare verdelingsvolume van baloxavir tijdens de terminale eliminatiefase (V_z/F) na een enkelvoudige orale toediening van baloxavir marboxil is ongeveer 1180 liter bij personen van het blanke ras en 647 liter bij Japanse personen.

Biotransformatie

Baloxavir wordt voornamelijk gemetaboliseerd door UGT1A3 tot een glucuronide, met een minimale bijdrage van CYP3A4 om een sulfoxide te vormen.

Geneesmiddeleninteractie-onderzoeken

Op grond van *in-vitro*- en *in-vivo*-geneesmiddeleninteractie-onderzoeken wordt niet verwacht dat baloxavir marboxil en baloxavir een remmend effect op CYP- en UGT-isozymen zullen hebben of relevante inductie van CYP-enzymen zullen veroorzaken.

Op grond van *in-vitro*-onderzoeken naar transporteiwitten en *in-vivo*-geneesmiddeleninteractie-onderzoeken wordt er geen relevante farmacokinetische interactie verwacht tussen baloxavir marboxil of baloxavir en geneesmiddelen die substraten van de volgende transporteiwitten zijn: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 of MATE2K.

Uitscheiding

Na een enkelvoudige orale toediening van 40 mg [¹⁴C]-gelabeld baloxavir marboxil was het percentage totale radioactiviteit dat werd uitgescheiden in de feces 80,1% van de toegediende dosis, terwijl urine verantwoordelijk was voor 14,7% (respectievelijk 3,3% en 48,7% van de toegediende dosis werd uitgescheiden als baloxavir in de urine en feces).

Eliminatie

De schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2,z}$) van baloxavir na een enkelvoudige orale toediening van baloxavir marboxil is 79,1, 50,3 en 29,4 uur respectievelijk bij volwassenen, adolescenten en pediatrische personen van het blanke ras.

Lineariteit/non-lineariteit

Na een enkelvoudige orale toediening van baloxavir marboxil vertoont baloxavir lineaire farmacokinetiek binnen het dosisbereik van 6 mg tot 80 mg.

Speciale populaties

Lichaamsgewicht

Op grond van farmacokinetische populatieanalyse is lichaamsgewicht een significante covariant van de farmacokinetiek van baloxavir. De doseringsaanbevelingen voor baloxavir marboxil zijn gebaseerd op lichaamsgewicht bij zowel volwassen als pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2).

Geslacht

In een farmacokinetische populatieanalyse werd er geen klinisch betekenisvol effect van geslacht op de farmacokinetiek van baloxavir geïdentificeerd. Er is geen dosisaanpassing op grond van geslacht nodig.

Etnische groep

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse is etnische groep een covariant met betrekking tot de orale klaring (Cl/F) van baloxavir naast lichaamsgewicht; er is echter geen dosisaanpassing van baloxavir marboxil nodig op grond van etnische groep.

Leeftijd

In een farmacokinetische populatieanalyse met plasmaconcentraties van baloxavir van personen van 1 tot 64 jaar uit klinische onderzoeken werd leeftijd niet geïdentificeerd als covariant met betrekking tot de farmacokinetiek van baloxavir.

Pediatrische populatie

Farmacokinetische gegevens van baloxavir verzameld bij patiënten in de leeftijd van 1 tot < 12 jaar laten zien dat het op het lichaamsgewicht gebaseerde doseringsschema (2 mg/kg tot 20 kg en 40 mg voor ≥ 20 kg) vergelijkbare blootstellingen aan baloxavir geeft over de lichaamsgewichtscategorieën in de pediatrie populatie, evenals vergelijkbare blootstelling met volwassenen en adolescenten die een dosis van 40 mg baloxavir marboxil kregen.

De farmacokinetiek van baloxavir marboxil bij pediatrie patiënten jonger dan 1 jaar is niet vastgesteld.

Ouderen

Farmacokinetische gegevens die zijn verzameld bij 181 patiënten ≥ 65 jaar tonen aan dat de blootstelling aan baloxavir in plasma vergelijkbaar was met die bij patiënten van in de leeftijd van 12 tot 65 jaar.

Verminderde leverfunctie

Er werden geen klinisch betekenisvolle verschillen in de farmacokinetiek van baloxavir gezien bij patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse A en B) in vergelijking met gezonde controlepersonen met een normale leverfunctie.

De farmacokinetiek bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie is niet beoordeeld (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

De effecten van een verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van baloxavir marboxil of baloxavir zijn niet beoordeeld. Er wordt niet verwacht dat een verminderde nierfunctie de eliminatie van baloxavir marboxil of baloxavir verandert.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute toxiciteit en toxiciteit bij herhaalde dosering.

Verlenging van de protrombinetijd en de geactiveerde partiële tromboplastinetijd werd waargenomen bij ratten bij blootstellingen die ten minste gelijk waren aan die bij mensen op grond van de AUC_{0-24u} onder specifieke experimentele condities, te weten bij vasten en indien voedsel werd bewerkt door autoclaveren of bestralen, wat resulteerde in een vitamine-K-gelimiteerde/deficiënte conditie. Deze effecten werden niet waargenomen bij apen in onderzoeken met een duur tot 4 weken bij de hoogst geteste dosis, overeenkomend met 8 keer de humane blootstelling op grond van de AUC_{0-24u} . Deze effecten worden beschouwd als weinig klinisch relevant.

Er zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd met baloxavir marboxil.

De prodrug baloxavir marboxil en de actieve vorm ervan, baloxavir, werden als niet-genotoxisch beschouwd omdat ze negatief waren in bacteriële terugmutatietests en micronucleustests met gekweekte zoogdiercellen en omdat baloxavir marboxil negatief was in een *in-vivo*-micronucleustest bij knaagdieren.

Baloxavir marboxil had geen effecten op de vruchtbaarheid wanneer het oraal werd gegeven aan mannetjes- en vrouwtjesratten tot een dosis die een blootstelling gaf overeenkomend met 5 keer de menselijke blootstelling op grond van de AUC_{0-24u} .

Baloxavir marboxil veroorzaakte geen misvormingen bij ratten of konijnen.

Het orale embryo-foetale ontwikkelingsonderzoek naar baloxavir marboxil bij ratten met dagelijkse doses van dag 6 tot 17 van de zwangerschap leverde geen tekenen op van maternale of foetale toxiciteit tot en met de hoogste geteste dosis die een blootstelling gaf overeenkomend met 5 keer de menselijke blootstelling op grond van de AUC_{0-24u}.

Bij konijnen veroorzaakte een dosis die een blootstelling gaf overeenkomend met 14 keer de menselijke blootstelling, op grond van de AUC_{0-24u} na de maximale aanbevolen dosis voor mensen, maternale toxiciteit die leidde tot miskramen en een significante toename van de incidentie van foetussen met een skeletafwijking (halsrib). De skeletafwijkingen werden gereabsorbeerd tijdens het groeiproces van naastliggende halswervels. Een dosis die een blootstelling gaf overeenkomend met 6 keer de menselijke blootstelling op grond van de AUC_{0-24u} leidde niet tot bijwerkingen bij konijnen.

Het pre- en postnatale onderzoek bij ratten leverde geen geneesmiddelgerelateerde nadelige bevindingen op bij vrouwtjes en pups tot de hoogst geteste dosis die een blootstelling gaf overeenkomend met 5 keer de menselijke blootstelling op grond van de AUC_{0-24u}.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Natriumcroscarmellose (E468)
Povidon K25 (E1201)
Microkristallijne cellulose (E460)
Natriumstearylfumaaraat

Filmomhulling

Hypromellose (E464)
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Xofluza 20 mg en 40 mg filmomhulde tabletten
5 jaar

Xofluza 80 mg filmomhulde tabletten
3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (OPA/aluminiumfolie/PVC, afgesloten met aluminiumfolie).

Verpakkingsgrootten

Xofluza 20 mg filmomhulde tabletten

1 blisterverpakking van 2 filmomhulde tabletten

Xofluza 40 mg filmomhulde tabletten

1 blisterverpakking van 1 filmomhulde tablet

1 blisterverpakking van 2 filmomhulde tabletten

Xofluza 80 mg filmomhulde tabletten

1 blisterverpakking van 1 filmomhulde tablet

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1500/001

EU/1/20/1500/002

EU/1/20/1500/003

EU/1/20/1500/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 januari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xofluza 2 mg/ml granulaat voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Orale suspensie bevat 2 mg/ml baloxavir marboxil.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke 20 ml orale suspensie bevat 1,03 mmol (of 23,6 mg) natrium en 700 mg maltitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat voor orale suspensie.

Wit tot lichtgeel granulaat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van influenza

Xofluza is geïndiceerd voor de behandeling van ongecompliceerde influenza bij patiënten van 1 jaar en ouder.

Profylaxe van influenza na blootstelling

Xofluza is geïndiceerd voor de profylaxe van influenza na blootstelling bij personen van 1 jaar en ouder.

Xofluza moet worden gebruikt volgens de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling van influenza

Een enkelvoudige dosis baloxavir marboxil moet zo snel mogelijk worden ingenomen binnen 48 uur na aanvang van de symptomen.

Profylaxe van influenza na blootstelling

Een enkelvoudige dosis baloxavir marboxil moet zo snel mogelijk worden ingenomen binnen 48 uur na nauw contact met iemand van wie bekend is of vermoed wordt dat deze persoon influenza heeft (zie rubriek 5.1).

Volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen (≥ 1 jaar)

De aanbevolen enkelvoudige orale dosis baloxavir marboxil, wordt bepaald door het lichaamsgewicht (zie tabel 1).

Volwassenen, adolescenten en kinderen met een gewicht van ≥ 20 kg die tabletten kunnen slikken, kunnen in plaats van met de suspensie worden behandeld met Xofluza-tabletten in een dosis van 40 mg of 80 mg, afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt. Raadpleeg de SmPC van de Xofluza-tablet voor dosisinformatie.

Tabel 1 Dosis baloxavir marboxil per lichaamsgewicht van de patiënt (≥ 1 jaar)

Lichaamsgewicht patiënt (kg)	Aanbevolen enkelvoudige dosis orale suspensie	Volume orale suspensie*
< 20 kg	2 mg per kg lichaamsgewicht	1 ml per kg lichaamsgewicht
≥ 20 kg - < 80 kg	40 mg	20 ml
≥ 80 kg	80 mg	40 ml**

* Het volume van de suspensie in de fles na reconstitutie is 22 ml. Het exacte toe te dienen volume moet worden gemeten met behulp van de spuit(en) die in de doos is/zijn meegeleverd, bijvoorbeeld 20 ml van de suspensie bevat de aanbevolen enkelvoudige dosis van 40 mg.

** Dosis vereist 2 flessen Xofluza-granulaat voor orale suspensie

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over herbehandeling met baloxavir marboxil bij ongecompliceerde influenza of als profylaxe van influenza na herhaalde blootstelling gedurende één influenzaseizoen.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matige verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse A of B). De veiligheid en werkzaamheid van baloxavir marboxil zijn niet vastgesteld bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse C).

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid van baloxavir marboxil bij kinderen jonger dan 1 jaar oud, zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal of enteraal gebruik (via een maagsonde).

Xofluza kan met of zonder voedsel worden ingenomen (d.w.z. niet nuchter of nuchter; zie rubriek 5.2). Het granulaat voor orale suspensie of de gereconstitueerde suspensie mogen niet met voedsel worden

gemengd. Het mengen buiten de aanbevelingen valt onder de verantwoordelijkheid van de zorgverlener of de gebruiker.

Xofluza mag niet worden ingenomen met middelen die polyvalente kationen bevatten, zoals laxemiddelen, antacida of orale supplementen die ijzer, zink, selenium, calcium of magnesium bevatten (zie rubriek 4.5).

Het wordt aanbevolen dat Xofluza granulaat voor orale suspensie voorafgaand aan de toediening wordt gereconstitueerd door een zorgverlener. Als de patiënt of verzorger de orale suspensie reconstitueert, moet hij/zij worden geadviseerd om de instructies te lezen voordat de suspensie wordt bereid en toegediend.

Voor instructies over reconstitutie van Xofluza granulaat vóór toediening, zie rubriek 6.6. Na reconstitutie ontstaat een grijswitte, wit tot lichtgele, ondoorzichtige suspensie.

De aanbevolen dosis kan worden toegediend via een enterale maagsonde. De sonde moet voor en na toediening van Xofluza met water worden gespoeld. Volg de instructies van de fabrikant van de sonde om het geneesmiddel toe te dienen (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 23,6 mg natrium per 20 ml orale suspensie, overeenkomend met 1,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Maltitol

Dit geneesmiddel bevat 700 mg maltitol per 20 ml orale suspensie. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op baloxavir marboxil of de actieve metabooliet baloxavir

Middelen die polyvalente kationen bevatten kunnen de plasmaconcentraties van baloxavir verlagen. Xofluza dient niet te worden ingenomen met middelen die polyvalente kationen bevatten, zoals laxemiddelen, antacida of orale supplementen die ijzer, zink, selenium, calcium of magnesium bevatten.

Immuunrespons op influenzavirus

Er is geen onderzoek gedaan naar interacties met influenzavaccins en baloxavir marboxil. In onderzoeken naar op natuurlijke wijze verworven en experimentele influenza werd de humorale antilichaamrespons op influenza-infectie niet verstoord door behandeling met Xofluza.

Pediatrische populatie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van baloxavir marboxil bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Xofluza te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of baloxavir marboxil of baloxavir bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Baloxavir marboxil en de metabolieten ervan worden uitgescheiden in de melk van zogende ratten.

Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Xofluza moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er werden geen effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen bij dieronderzoek dat is uitgevoerd met baloxavir marboxil (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Xofluza heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheidsreacties zijn waargenomen na het op de markt komen en omvatten meldingen van anafylaxie/anafylactische reacties en minder ernstige vormen van overgevoeligheidsreacties, waaronder urticaria en angio-oedeem. Van deze bijwerkingen werd alleen urticaria waargenomen in klinische onderzoeken, met een geschatte frequentie van 'soms'.

Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld aan de hand van postmarketingervaring met baloxavir marboxil (tabel 2) op basis van spontane meldingen en gevallen uit niet-interventionele onderzoeksprogramma's. Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en de overeenkomende inschatting van de frequentiecategorie is gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2 Bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen bij volwassenen, adolescenten en pediatrie patiënten

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerking (voorkeursterm, MedDRA)	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylaxie	Niet bekend
	Anafylactische reacties	Niet bekend
	Overgevoeligheid	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Urticaria*	Soms
	Angio-oedeem	Niet bekend

* De frequentie van urticaria is gebaseerd op gegevens uit klinisch onderzoek bij volwassenen en adolescenten. De andere bijwerkingen die hierboven staan vermeld, zijn niet gemeld in klinische onderzoeken.

Pediatrie populatie

Het veiligheidsprofiel van baloxavir marboxil bij pediatrie patiënten (1 tot < 12 jaar) werd bepaald uit gegevens verzameld tijdens onderzoeken bij de behandeling en profylaxe na blootstelling. Tabel 3 geeft de bijwerkingen weer die zijn geïdentificeerd op basis van klinische onderzoeken.

Anafylactische reactie, anafylaxie, urticaria en angio-oedeem (zwellings van gezicht, ooglid en lippen) zijn gemeld na het in de handel brengen bij pediatrie patiënten (zie tabel 2).

Tabel 3. Bijwerkingen bij kinderen uit het klinisch onderzoek

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerking (voorkeursterm, MedDRA)	Frequentie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree	Vaak
	Overgeven	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	Vaak

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering met baloxavir marboxil is gemeld in klinische onderzoeken en na het in de handel brengen. Bij de meeste meldingen van overdosering werden geen bijwerkingen gemeld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om vast te stellen welke symptomen verwacht kunnen worden bij een overdosis.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum bekend voor Xofluza. Bij overdosering dient standaard ondersteunende medische zorg te worden gestart op grond van de klachten en symptomen van de patiënt.

Het is onwaarschijnlijk dat baloxavir in significante mate wordt verwijderd door dialyse vanwege de hoge serum-eiwitbinding.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, overige antivirale middelen, ATC-code: J05AX25.

Werkingsmechanisme

Baloxavir marboxil is een prodrug die door hydrolyse wordt omgezet in de actieve vorm, baloxavir, die werking tegen influenza uitoefent. Baloxavir werkt op de cap-afhankelijke endonuclease (CEN), een enzym dat specifiek is voor het influenzavirus in de polymerasezuur (PA)-subunit van het virale RNA-polymerasecomplex. Daardoor remt het de transcriptie van genomen in het influenzavirus, wat leidt tot remming van de replicatie van het influenzavirus.

Werking in vitro

De 50% remmende concentratie (IC₅₀) van baloxavir was 1,4 tot 3,1 nmol/l voor influenza A-virussen en 4,5 tot 8,9 nmol/l voor influenza B-virussen in een enzymremmingsassay.

In een MDCK-celweekassay waren de waarden van mediane 50% effectieve concentratie (EC₅₀-waarden) van baloxavir 0,73 nmol/l (n=31; spreiding: 0,20-1,85 nmol/l) voor stammen van subtype A/H1N1, 0,83 nmol/l (n=33; spreiding: 0,35-2,63 nmol/l) voor stammen van subtype A/H3N2 en 5,97 nmol/l (n=30; spreiding: 2,67-14,23 nmol/l) voor type B-stammen.

In een op MDCK-cellen gebaseerde virustiterreductie-assay lagen de waarden van 90% effectieve concentratie (EC₉₀-waarden) van baloxavir tussen 0,46 en 0,98 nmol/l voor virussen van subtype A/H1N1 en A/H3N2, tussen 0,80 en 3,16 nmol/l voor aviaire influenzavirussen van subtype A/H5N1 en A/H7N9 en tussen 2,21 en 6,48 nmol/l voor type B-virussen.

Resistentie

Virussen met de PA/I38T/F/M/N/S-mutatie die *in vitro* of in klinische onderzoeken geselecteerd zijn, toonden een verminderde gevoeligheid voor baloxavir, met een 11- tot 57-voudig verschil in de EC₅₀-waarden voor influenza A-virussen en een 2- tot 8-voudig verschil voor influenza B-virussen.

In de drie fase 3-onderzoeken naar de behandeling van ongecompliceerde influenza (zie hieronder) werd geen resistentie tegen baloxavir waargenomen bij basisisolaten. In de twee onderzoeken bij volwassenen en adolescenten werden door de behandeling ontstane PA/I38T/M/N-mutaties gedetecteerd bij 36/370 (9,7%) en 15/290 (5,2%) patiënten die werden behandeld met baloxavir marboxil, maar de mutaties werden niet gedetecteerd bij patiënten die werden behandeld met placebo. In het fase 3 onderzoek bij pediatrische patiënten werden PA/I38T/M/S-mutaties gevonden bij 11/57 (19,3%) met influenza geïnfecteerde proefpersonen behandeld met baloxavir marboxil.

In het fase 3-onderzoek naar profylaxe na blootstelling (zie hieronder) werden PA/I38T/M-mutaties gevonden bij 10/374 (2,7%) personen behandeld met baloxavir marboxil. PA/I38-substituties werden niet waargenomen bij personen behandeld met placebo, met uitzondering van 2 personen die baloxavir marboxil kregen als reddingsmedicatie.

Baloxavir is *in vitro* werkzaam tegen influenzavirussen die resistent worden beschouwd voor neuraminidaseremmers, waaronder stammen met de volgende mutaties: H274Y in A/H1N1, E119V en R292K in A/H3N2, R152K en D198E in type B-virus, H274Y in A/H5N1, R292K in A/H7N9.

Klinische onderzoeken

Behandeling van ongecompliceerde influenza

Volwassen en adolescente patiënten

Capstone 1 (1601T0831) was een gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrisch fase 3-onderzoek dat werd uitgevoerd in Japan en de Verenigde Staten ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van een enkelvoudige orale dosis baloxavir marboxil in tabletvorm in vergelijking met zowel placebo als oseltamivir bij gezonde volwassen en adolescente patiënten (leeftijd 12 tot 65 jaar) met ongecompliceerde influenza. Patiënten werden gerandomiseerd naar baloxavir marboxil (patiënten die 40 tot 80 kg wogen kregen 40 mg en patiënten die ≥ 80 kg wogen kregen 80 mg), oseltamivir 75 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen (alleen indien ≥ 20 jaar) of placebo. Dosering vond plaats binnen 48 uur na aanvang van de eerste symptomen.

In totaal werden 1436 patiënten (waarvan 118 in de leeftijd van 12 tot 18 jaar) geïncludeerd tijdens het griepseizoen van 2016-2017 op het noordelijk halfrond. De belangrijkste influenzavirusstam in dit onderzoek was het A/H3-subtype (84,8% tot 88,1%), gevolgd door het B-type (8,3% tot 9,0%) en het A/H1N1pdm-subtype (0,5% tot 3,0%). Het primaire werkzaamheidseindpunt was de tijd tot verbetering van de symptomen (hoesten, zere keel, hoofdpijn, neusverstopping, koortsachtigheid of koude rillingen, spier- of gewrichtspijn en vermoeidheid) (TTAS). Baloxavir marboxil gaf een statistisch significante vermindering van TTAS in vergelijking met placebo (tabel 4).

Tabel 4 Capstone 1: tijd tot verbetering van de symptomen (baloxavir marboxil versus placebo), ITTI-populatie*

Tijd tot vermindering van de symptomen (mediaan [uur])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (95%-BI) N=455	Placebo (95%-BI) N=230	Vershil tussen baloxavir marboxil en placebo (95%-BI voor verschil)	p-waarde
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

BI: betrouwbaarheidsinterval

*ITTI: De *Intention to-treat Infected* populatie bestond uit patiënten die het te onderzoeken middel kregen met een bevestigde diagnose van influenza. Bevestiging van influenza was gebaseerd op de resultaten van RT-PCR op dag 1.

Wanneer de groep met baloxavir marboxil werd vergeleken met de oseltamivir-groep was er geen statistisch significant verschil in TTAS (respectievelijk 53,5 uur versus 53,8 uur).

De mediane (95%-BI) TTAS voor baloxavir marboxil en placebo was respectievelijk 49,3 (44,0; 53,1) en 82,1 (69,5; 92,9) uur bij patiënten met symptomen gedurende 0 tot 24 uur en 66,2 (54,4; 74,7) en 79,4 (69,0; 91,1) uur bij patiënten met symptomen gedurende 24 tot 48 uur.

De mediane tijd tot herstel van koorts bij patiënten die behandeld werden met baloxavir marboxil was 24,5 uur (95%-BI: 22,6; 26,6) in vergelijking met 42,0 uur (95%-BI: 37,4; 44,6) bij patiënten die placebo kregen. Er werd geen verschil gezien in de duur van de koorts in de groep met baloxavir marboxil in vergelijking met de oseltamivir-groep.

Capstone 2 (1602T0832) was een gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrisch fase 3-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van een enkelvoudige orale dosis baloxavir marboxil in tabletvorm in vergelijking met zowel placebo als oseltamivir bij volwassen en adolescente patiënten (≥ 12 jaar) met ongecompliceerde influenza die ten minste één predisponerende gastheerfactor hadden voor de ontwikkeling van complicaties. Patiënten werden gerandomiseerd naar een enkelvoudige orale dosis baloxavir marboxil (op basis van gewicht zoals in Capstone 1), oseltamivir 75 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen of placebo. Dosering vond plaats binnen 48 uur na aanvang van de eerste symptomen.

Van de in totaal 2184 patiënten waren 59 patiënten 12 tot 18 jaar, 446 patiënten waren 65 tot 75 jaar, 142 patiënten waren 75 tot 85 jaar en 14 patiënten waren \geq 85 jaar. De belangrijkste influenzavirussen in dit onderzoek waren het A/H3-subtype (46,9% tot 48,8%) en influenza B (38,3% tot 43,5%). Het primaire werkzaamheidseindpunt was de tijd tot verbetering van de influenzasymptomen (hoesten, zere keel, hoofdpijn, neusverstopping, koortsachtigheid of koude rillingen, spier- of gewrichtspijn en vermoeidheid) (TTIS). Baloxavir marboxil gaf een statistisch significante vermindering van TTIS in vergelijking met placebo (tabel 5).

Tabel 5 Capstone 2: tijd tot verbetering van de influenzasymptomen (baloxavir marboxil versus placebo), ITTI-populatie

Tijd tot verbetering van de influenzasymptomen (mediaan [uur])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (95%-BI) N=385	Placebo (95%-BI) N=385	Vershil tussen baloxavir marboxil en placebo (95%-BI voor verschil)	P-waarde
73,2 (67,5; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Wanneer de groep met baloxavir marboxil werd vergeleken met de oseltamivir-groep was er geen statistisch significant verschil in TTIS (respectievelijk 73,2 uur versus 81,0 uur).

De mediane (95%-BI) TTIS voor baloxavir marboxil en placebo was respectievelijk 68,6 (62,4; 78,8) en 99,1 (79,1; 112,6) uur bij patiënten met symptomen gedurende 0 tot en met 24 uur en 79,4 (67,9; 96,3) en 106,7 (92,7; 125,4) uur bij patiënten met symptomen gedurende meer dan 24 tot en met 48 uur.

Voor patiënten die geïnfecteerd waren met het type A/H3-virus was de mediane TTIS korter in de groep met baloxavir marboxil in vergelijking met de placebogroep, maar niet in vergelijking met de oseltamivir-groep (zie tabel 6). In de subgroep van patiënten die geïnfecteerd waren met het type B-virus was de mediane TTIS korter in de groep met baloxavir marboxil in vergelijking met zowel de placebo- als de oseltamivir-groep (zie tabel 6).

Tabel 6 Tijd tot verbetering van de symptomen per influenzavirus-subtype, ITTI-populatie

Tijd tot verbetering van de symptomen (uur) Mediaan [95%-BI]			
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

De mediane tijd tot herstel van koorts was 30,8 uur (95%-BI: 28,2; 35,4) in de groep met baloxavir marboxil in vergelijking met 50,7 uur (95%-BI: 44,6; 58,8) in de placebogroep. Er zijn geen duidelijke verschillen waargenomen tussen de groep met baloxavir marboxil en de oseltamivir-groep.

De totale incidentie van complicaties in verband met influenza (overlijden, ziekenhuisopname, sinusitis, otitis media, bronchitis en/of pneumonie) was 2,8% (11/388 patiënten) in de groep met baloxavir marboxil in vergelijking met 10,4% (40/386 patiënten) in de placebogroep. De lagere totale incidentie van complicaties in verband met influenza in de groep met baloxavir marboxil in vergelijking met de placebogroep komt vooral door de lagere incidentie van bronchitis (respectievelijk 1,8% versus 6,0%) en sinusitis (respectievelijk 0,3% versus 2,1%).

Pediatrische populatie (leeftijd 1 - <12 jaar)

Ministone-2 (CP40563) was een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter onderzoek met actieve controle, onderworpen om de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek te beoordelen van een enkele dosis granulaat voor orale suspensie van baloxavir marboxil in vergelijking met oseltamivir bij anderszins gezonde pediatrie patiënten (van 1 tot <12 jaar) met griepachtige symptomen.

In totaal werden 173 patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar een enkelvoudige orale dosis baloxavir marboxil op basis van lichaamsgewicht (2 mg/kg voor patiënten met een gewicht < 20 kg of 40 mg voor patiënten met een gewicht \geq 20 kg) of oseltamivir (dosis gebaseerd op lichaamsgewicht) gedurende 5 dagen. Patiënten konden naar behoefte paracetamol krijgen. Patiënten die predisponerende gastheerfactoren hadden voor de ontwikkeling van complicaties ((14% (25/173)) werden in het onderzoek opgenomen. De overheersende influenzavirusstam in dit onderzoek was het A/H3-subtype. Het primaire doel was om de veiligheid van een enkele dosis baloxavir-marboxil te vergelijken met tweemaal daags oseltamivir gedurende 5 dagen.. Het secundaire doel was om de werkzaamheid van baloxavir marboxil met oseltamivir te vergelijken op basis van de werkzaamheidseindpunten, waaronder de tijd tot verbetering van de tekenen en symptomen van influenza (hoesten en neussymptomen, tijd tot terugkeer naar normale gezondheid én activiteit en duur van koorts).

De tijd tot verbetering van de tekenen en symptomen van influenza was vergelijkbaar tussen de groep met baloxavir marboxil (mediaan 138,1 uur [95% BI: 116,6; 163,2]) en de oseltamivir-groep (mediaan 150 uur [95% BI: 115,0; 165,7]), zie tabel 7.

Tabel 7 Tijd tot verbetering van tekenen en symptomen van influenza, ITTI-populatie

Tijd tot verbetering van symptomen (mediaan [uur])	
baloxavir marboxil (95% BI) N=80	Oseltamivir (95% BI) N=43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

De mediane duur van koorts was vergelijkbaar tussen de groep met baloxavir marboxil (41,2 uur [95% BI: 24,5, 45,7]) en de oseltamivir-groep (46,8 uur [95% BI: 30,0, 53,5]).

De totale incidentie van complicaties in verband met influenza (overlijden, ziekenhuisopname, pneumonie, bronchitis, sinusitis, middenoorontsteking, encefalitis/encefalopathie, koortsstuipen, myositis) was 7,4% (6/81 patiënten) in de groep met baloxavir marboxil en 7% (3 /43 patiënten) in de oseltamivir-groep. De incidentie van middenoorontsteking was 3,7% (3/81 patiënten) in de groep met baloxavir marboxil en 4,7% (2/43 patiënten) in de oseltamivir-groep. Sinusitis, pneumonie en bronchitis traden op bij één patiënt in de groep met baloxavir marboxil en koortsstuipen kwam voor bij één patiënt in de oseltamivir-groep.

Profylaxe van influenza na blootstelling

Onderzoek 1719T0834 was een gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrisch fase 3-onderzoek dat bij 749 personen in Japan werd uitgevoerd ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van een enkelvoudige dosis als orale tablet of als enkelvoudige dosis granulaat voor orale suspensie van baloxavir marboxil in vergelijking met placebo als profylaxe van influenza na blootstelling. De geïncludeerde personen waren huisgenoten van met influenza geïnfecteerde indexpatiënten.

Er zijn 607 personen van \geq 12 jaar, en 142 proefpersonen tussen 1 en < 12 jaar die ofwel baloxavir marboxil op basis van gewicht, zoals in de behandelingsonderzoeken of placebo kregen. De meerderheid van de proefpersonen (73%) werd geïncludeerd binnen 24 uur na het eerste optreden van

de symptomen bij de indexpatiënten. De belangrijkste influenzavirusstammen bij de indexpatiënten waren het A/H3-subtype (48,6%) en het A/H1N1pdm-subtype (47,5%), gevolgd door influenza B (0,7%).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het percentage huisgenoten dat geïnfecteerd was met het influenzavirus, en koorts en ten minste één respiratoir symptoom had in de periode van dag 1 tot dag 10.

Er was sprake van een statistisch significante verlaging in het percentage proefpersonen met in het laboratorium bevestigde klinische influenza van 13,6% in de placebogroep tot 1,9% in de groep met baloxavir marboxil (zie tabel 8).

Tabel 8 Percentage personen met influenzavirus, koorts en ten minste één respiratoir symptoom (baloxavir versus placebo)

Percentage personen met influenzavirus, koorts en ten minste één respiratoir symptoom (%), mITT-populatie*			
Baloxavir marboxil (95%-BI)	Placebo (95%-BI)	Gecorrigeerd relatief risico (95%-BI voor relatief risico)	p-waarde
N=374 1,9 (0,8; 3,8)	N=375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Percentage personen ≥ 12 jaar met influenzavirus, koorts en ten minste één respiratoir symptoom (%)			
N=303 1,3 (0,4; 3,3)	N=304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Percentage proefpersonen van 1 tot < 12 jaar met influenzavirus, koorts en ten minste één respiratoir symptoom (%)			
N=71 4,2 (0,9; 11,9)	N=71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

* mITT: gemodificeerde Intention-to-Treat. De mITT-populatie omvatte alle gerandomiseerde proefpersonen die het te onderzoeken middel kregen en van wie gegevens beschikbaar waren over de werkzaamheid na baseline bij de huisgenoten van met influenza geïnfecteerde indexpatiënten. De mITT-populatie werd gerandomiseerd geanalyseerd

Pediatrische populatie

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xofluzo in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten voor de behandeling van influenza en de preventie van influenza (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt baloxavir marboxil extensief omgezet in de actieve metaboliet, baloxavir. De plasmaconcentratie van baloxavir marboxil is zeer laag of onder de detectielimiet (< 0,100 ng/ml).

Na een enkelvoudige orale toediening van 80 mg baloxavir marboxil is de tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie (t_{max}) ongeveer 4 uur in nuchtere toestand. De absolute biologische beschikbaarheid van baloxavir na orale toediening van baloxavir marboxil is niet vastgesteld.

Effect van voedsel

Uit een onderzoek naar het effect van voedsel bij de toediening van baloxavir marboxil aan gezonde vrijwilligers in nuchtere toestand en bij een maaltijd (van ongeveer 400 tot 500 kcal, waarvan 150 kcal uit vet) bleek dat de C_{\max} en AUC van baloxavir met respectievelijk 48% en 36% werden verlaagd in niet-nuchtere toestand. De t_{\max} bleef onveranderd in aanwezigheid van voedsel. In klinische onderzoeken zijn er geen klinisch relevante verschillen in werkzaamheid waargenomen wanneer baloxavir marboxil met of zonder voedsel werd toegediend.

Distributie

Tijdens een *in-vitro*-onderzoek was de binding van baloxavir aan menselijke serumewitten, met name albumine, 92,9% tot 93,9%. Het schijnbare verdelingsvolume van baloxavir tijdens de terminale eliminatiefase (V_z/F) na een enkelvoudige orale toediening van baloxavir marboxil is ongeveer 1180 liter bij personen van het blanke ras en 647 liter bij Japanse personen.

Biotransformatie

Baloxavir wordt voornamelijk gemetaboliseerd door UGT1A3 tot een glucuronide, met een minimale bijdrage van CYP3A4 om een sulfoxide te vormen.

Geneesmiddeleninteractie-onderzoeken

Op grond van *in-vitro*- en *in-vivo*-geneesmiddeleninteractie-onderzoeken wordt niet verwacht dat baloxavir marboxil en baloxavir een remmend effect op CYP- en UGT-isozymen zullen hebben of relevante inductie van CYP-enzymen zullen veroorzaken.

Op grond van *in-vitro*-onderzoeken naar transporteiwitten en *in-vivo*-geneesmiddeleninteractie-onderzoeken wordt er geen relevante farmacokinetische interactie verwacht tussen baloxavir marboxil of baloxavir en geneesmiddelen die substraten van de volgende transporteiwitten zijn: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 of MATE2K.

Uitscheiding

Na een enkelvoudige orale toediening van 40 mg [^{14}C]-gelabeld baloxavir marboxil was het percentage totale radioactiviteit dat werd uitgescheiden in de feces 80,1% van de toegediende dosis, terwijl urine verantwoordelijk was voor 14,7% (respectievelijk 3,3% en 48,7% van de toegediende dosis werd uitgescheiden als baloxavir in de urine en feces).

Eliminatie

De schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2,z}$) van baloxavir na een enkelvoudige orale toediening van baloxavir marboxil is 79,1, 50,3 en 29,4 uur respectievelijk bij volwassenen, adolescenten en pediatrische personen van het blanke ras.

Lineariteit/non-lineariteit

Na een enkelvoudige orale toediening van baloxavir marboxil vertoont baloxavir lineaire farmacokinetiek binnen het dosisbereik van 6 mg tot 80 mg.

Speciale populaties

Lichaamsgewicht

Op grond van farmacokinetische populatieanalyse is lichaamsgewicht een significante covariant van de farmacokinetiek van baloxavir. De doseringsaanbevelingen voor baloxavir marboxil zijn gebaseerd op lichaamsgewicht bij zowel volwassen als pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2).

Geslacht

In een farmacokinetische populatieanalyse werd er geen klinisch betekenisvol effect van geslacht op de farmacokinetiek van baloxavir geïdentificeerd. Er is geen dosisaanpassing op grond van geslacht nodig.

Etnische groep

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse is etnische groep een covariant met betrekking tot de orale klaring (Cl/F) van baloxavir naast lichaamsgewicht; er is echter geen dosisaanpassing van baloxavir marboxil nodig op grond van etnische groep.

Leeftijd

In een farmacokinetische populatieanalyse met plasmaconcentraties van baloxavir van personen van 12 tot 64 jaar uit klinische onderzoeken werd leeftijd niet geïdentificeerd als covariant met betrekking tot de farmacokinetiek van baloxavir.

Pediatrische populatie

Farmacokinetische gegevens van baloxavir verzameld bij patiënten in de leeftijd van 1 tot < 12 jaar laten zien dat het op het lichaamsgewicht gebaseerde doseringsschema (2 mg/kg tot 20 kg en 40 mg voor ≥ 20 kg) vergelijkbare blootstellingen aan baloxavir geeft over de lichaamsgewichtscategorieën in de pediatrie populatie, evenals vergelijkbare blootstelling met 787777 volwassene en adolescenten die een dosis van 40 mg baloxavir marboxil kregen. De farmacokinetiek van baloxavir bij pediatrie patiënten jonger dan 1 jaar is niet vastgesteld.

Ouderen

Farmacokinetische gegevens die zijn verzameld bij 181 patiënten ≥ 65 jaar tonen aan dat de blootstelling aan baloxavir in plasma vergelijkbaar was met die bij patiënten van in de leeftijd van 12 tot 65 jaar.

Verminderde leverfunctie

Er werden geen klinisch betekenisvolle verschillen in de farmacokinetiek van baloxavir gezien bij patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse A en B) in vergelijking met gezonde controlepersonen met een normale leverfunctie.

De farmacokinetiek bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie is niet beoordeeld (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

De effecten van een verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van baloxavir marboxil of baloxavir zijn niet beoordeeld. Er wordt niet verwacht dat een verminderde nierfunctie de eliminatie van baloxavir marboxil of baloxavir verandert.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute toxiciteit en toxiciteit bij herhaalde dosering.

Verlenging van de protrombinetijd en de geactiveerde partiële tromboplastinetijd werd waargenomen bij ratten bij blootstellingen die ten minste gelijk waren aan die bij mensen op grond van de AUC_{0-24u} onder specifieke experimentele condities, te weten bij vasten en indien voedsel werd bewerkt door autoclaveren of bestralen, wat resulteerde in een vitamine-K-gelimiteerde/deficiënte conditie. Deze effecten werden niet waargenomen bij apen in onderzoeken met een duur tot 4 weken bij de hoogst geteste dosis, overeenkomend met 8 keer de humane blootstelling op grond van de AUC_{0-24u} . Deze effecten worden beschouwd als weinig klinisch relevant.

Er zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd met baloxavir marboxil.

De prodrug baloxavir marboxil en de actieve vorm ervan, baloxavir, werden als niet-genotoxisch beschouwd omdat ze negatief waren in bacteriële terugmutatietests en micronucleustests met gekweekte zoogdiercellen en omdat baloxavir marboxil negatief was in een *in-vivo*-micronucleustest bij knaagdieren.

Baloxavir marboxil had geen effecten op de vruchtbaarheid wanneer het oraal werd gegeven aan mannetjes- en vrouwtjesratten tot een dosis die een blootstelling gaf overeenkomend met 5 keer de menselijke blootstelling op grond van de AUC_{0-24u}.

Baloxavir marboxil veroorzaakte geen misvormingen bij ratten of konijnen.

Het orale embryo-foetale ontwikkelingsonderzoek naar baloxavir marboxil bij ratten met dagelijkse doses van dag 6 tot 17 van de zwangerschap leverde geen tekenen op van maternale of foetale toxiciteit tot en met de hoogste geteste dosis die een blootstelling gaf overeenkomend met 5 keer de menselijke blootstelling op grond van de AUC_{0-24u}.

Bij konijnen veroorzaakte een dosis die een blootstelling gaf overeenkomend met 14 keer de menselijke blootstelling, op grond van de AUC_{0-24u} na de maximale aanbevolen dosis voor mensen, maternale toxiciteit die leidde tot miskramen en een significante toename van de incidentie van foetussen met een skeletafwijking (halsrib). De skeletafwijkingen werden gereabsorbeerd tijdens het groeiproces van naastliggende halswervels. Een dosis die een blootstelling gaf overeenkomend met 6 keer de menselijke blootstelling op grond van de AUC_{0-24u} leidde niet tot bijwerkingen bij konijnen.

Het pre- en postnatale onderzoek bij ratten leverde geen geneesmiddelgerelateerde nadelige bevindingen op bij vrouwtjes en pups tot de hoogst geteste dosis die een blootstelling gaf overeenkomend met 5 keer de menselijke blootstelling op grond van de AUC_{0-24u}.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Colloïdaal siliciumdioxide (E551)
Hypromellose (E464)
Maltitol (E965)
Mannitol (E421)
Povidon (K25) (E1201)
Natriumchloride
Aardbeiensmaak (inclusief propyleenglycol)
Sucralose (E955)
Talk (E553b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar
Na reconstitutie binnen 10 uur gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Vóór reconstitutie: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Na reconstitutie: Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige glazen fles met een verzegelde, kindveilige schroefdop.

Elke doos bevat: 1 fles, 1 indruk-flesadapter, 1 maatbekertje, een 3 ml spuit voor orale toediening met oranje zuiger en een 10 ml spuit voor orale toediening met doorzichtige zuiger.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

De fles niet schudden.

Vermijd contact met de huid.

Het wordt aanbevolen dat Xofluza granulaat voor orale suspensie voorafgaand aan de toediening wordt gereconstitueerd door een zorgverlener voordat het wordt verstrekt. Indien nodig kan de patiënt of verzorger ook de orale suspensie vormen.

Als de patiënt of verzorger de orale suspensie bereidt, moet hij/zij worden geadviseerd om de gebruiksaanwijzing te lezen voordat de suspensie wordt bereid en toegediend.

Xofluza granulaat voor orale suspensie moet onmiddellijk of binnen 10 uur na reconstitutie worden ingenomen. Gooi de suspensie weg als deze niet binnen 10 uur na reconstitutie wordt gebruikt.

Bereiding van orale suspensie

- 1 Tik voorzichtig op de bodem van de fles om het granulaat los te maken.
- 2 Voeg een afgemeten hoeveelheid drinkwater van 20 ml toe aan het Xofluza granulaat.
- 3 Zwenk de suspensie voorzichtig om ervoor te zorgen dat het granulaat gelijkmatig worden gesuspendeerd.
- 4 Schud de fles niet.
- 5 Schrijf de 'Weggoeien na'-tijd (10 uur na de tijd van bereiden) op het etiket van de fles.
- 6 Geef het volume orale suspensie (2 mg/ml) aan dat moet worden opgezogen, op basis van lichaamsgewicht (zie tabel 1).

Na het bereiden ontstaat een grijswitte, wit tot lichtgele, ondoorzichtige suspensie.

Raadpleeg de 'Instructies voor gebruik' in de doos voor volledige details over de bereiding en toediening van Xofluza granulaat voor orale suspensie.

Raadpleeg de instructies van de fabrikant voor de grootte en afmetingen van de maagsonde. Voor de toediening via maagsondes: zuig de suspensie op met de spuit voor orale toediening. Spoel met 1 ml water voor en na enterale toediening.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1500/005

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 januari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal een periodiek veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xofluza 20 mg filmomhulde tabletten
baloxavir marboxil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg baloxavir marboxil.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

2 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Oraal gebruik
Neem beide tabletten in als één enkele dosis

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1500/001

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

xofluza 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xofluza 20 mg filmomhulde tabletten
baloxavir marboxil

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

LOT

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xofluza 40 mg filmomhulde tabletten
baloxavir marboxil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg baloxavir marboxil.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1500/004

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

xofluza 40 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xofluza 40 mg filmomhulde tabletten
baloxavir marboxil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg baloxavir marboxil.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

2 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Oraal gebruik
Neem beide tabletten in als één enkele dosis

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1500/002

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

xofluza 40 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xofluza 40 mg filmomhulde tabletten
baloxavir marboxil

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

LOT

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xofluza 80 mg filmomhulde tabletten
baloxavir marboxil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg baloxavir marboxil.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1500/003

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

xofluza 80 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xofluza 80 mg filmomhulde tabletten
baloxavir marboxil

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

LOT

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xofluza 2 mg/ml granulaat voor orale suspensie
baloxavir marboxil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 fles bevat 40 mg baloxavir marboxil
Elke ml orale suspensie bevat 2 mg baloxavir marboxil.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook natrium en maltitol (E965)
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat voor orale suspensie
1 fles
Bevat ook 1 maatbekertje, 1 indruk-flesadapter, 2 spuitjes voor orale toediening (3 ml en 10 ml).

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Voor oraal of enteraal gebruik na reconstitutie

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Vermijd contact met de huid

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht

Na reconstitutie: Niet schudden. Bewaren beneden 30°C en binnen 10 uur gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Gooi de suspensie weg als deze niet binnen 10 uur na reconstitutie wordt toegediend.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1500/005

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

xofluza 2 mg/ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xofluza 2 mg/ml granulaat voor orale suspensie
baloxavir marboxil

2. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Voor oraal of enteraal gebruik na reconstitutie

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Weggoeien na (uur: minuut)

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Bevat 40 mg baloxavir marboxil

6. OVERIGE

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht

Na het bereiden: Niet schudden. Bewaren beneden 30°C en binnen 10 uur gebruiken.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Xofluza 20 mg filmomhulde tabletten **Xofluza 40 mg filmomhulde tabletten** baloxavir marboxil

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Xofluza en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Xofluza en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Xofluza?

Xofluza bevat baloxavir marboxil. Dit is een type geneesmiddel tegen virussen dat een 'cap-afhankelijke endonucleaseremmer' wordt genoemd.

Xofluza wordt gebruikt voor de behandeling en het voorkomen van griep (influenza). Dit geneesmiddel voorkomt dat het griepvirus zich verspreidt in uw lichaam en helpt de hersteltijd van uw klachten te verkorten.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

- Xofluza wordt gebruikt om griep te behandelen bij patiënten van 1 jaar en ouder die minder dan 48 uur griepklachten hebben.
- Xofluza wordt gebruikt voor het voorkomen van griep bij personen van 1 jaar en ouder die nauw contact hebben gehad met iemand die griep heeft of waarbij griep wordt vermoed.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Zuigelingen en kinderen

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 1 jaar. De effecten van Xofluza zijn namelijk niet bekend voor deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Xofluza nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruik Xofluza niet met:

- laxemiddelen, maagzuurremmers of orale supplementen met ijzer, zink, selenium, calcium of magnesium

De bovengenoemde geneesmiddelen kunnen ervoor zorgen dat Xofluza niet goed werkt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Gebruik dan uit voorzorg liever geen Xofluza. Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Waarschijnlijk heeft Xofluza geen invloed op uw rijvaardigheid of het gebruik van machines.

Xofluza bevat lactose

Xofluza bevat lactose (een bepaald soort suiker). Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Xofluza bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 23 mg natrium per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Wanneer neemt u dit middel in?

Voor de behandeling van griep neemt u Xofluza in als één dosis en zo snel mogelijk binnen 48 uur nadat uw griepklachten zijn begonnen.

Voor het voorkomen van griep neemt u Xofluza in als één dosis en zo snel mogelijk binnen 48 uur nadat u in aanraking bent gekomen met iemand die griep heeft.

Hoeveel Xofluza moet u innemen?

Uw dosis Xofluza hangt af van uw gewicht. Uw arts of apotheker vertelt u hoeveel u moet innemen.

Uw gewicht	De dosis Xofluza
< 20 kg	Zie de bijsluiter van Xofluza 2 mg/ml granulaat voor orale suspensie
≥ 20 kg tot < 80 kg	Eén dosis van 40 mg ingenomen als - 2 tabletten van 20 mg
80 kg of meer	Eén dosis van 80 mg ingenomen als - 2 tabletten van 40 mg

Xofluza kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Neem alle tabletten met wat water in.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u per ongeluk meer van dit middel gebruikt dan zou moeten, vraag uw arts of apotheker dan om advies.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een deel van uw dosis of uw hele dosis vergeet, neem die dan zo snel mogelijk in.

Voor de behandeling van griep moet Xofluza ingenomen worden binnen 48 uur nadat uw griepklachten zijn begonnen.

Voor het voorkomen van griep moet Xofluza ingenomen worden binnen 48 uur nadat u in nauw contact bent geweest met iemand van wie bekend is of vermoed wordt dat die persoon griep heeft.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Volwassenen, jongeren (adolescenten) en kinderen

Roep onmiddellijk medische hulp in als u een of meer van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt:

- Ernstige allergische reactie (anafylaxie), met klachten als zwelling van het gezicht of de huid, jeukende huiduitslag, een lage bloeddruk en moeite met ademen.

Hoe vaak deze bijwerkingen voorkomen kan niet worden ingeschat met de beschikbare gegevens.

Overige mogelijke bijwerkingen:

De volgende bijwerking komt **soms** voor (bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Jeukende huiduitslag.

Kinderen (1 tot < 12 jaar)

De volgende bijwerkingen komen **vaak** voor (bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Diarree, huiduitslag en overgeven.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het**

nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is baloxavir marboxil.
- Elke filmomhulde tablet van 20 mg bevat 20 mg baloxavir marboxil. Elke filmomhulde tablet van 40 mg bevat 40 mg baloxavir marboxil.
- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat (zie rubriek 2 "Xofluza bevat lactose"), natriumcroscarmellose ((E468), zie rubriek 2 "Xofluza bevat natrium"), povidon (K25) (E1201), microkristallijne cellulose (E460), natriumstearylfumaraat in de tablet zelf en hypromellose (E464), talk (E553b) en titaandioxide (E171) in het omhulsel van de tablet.

Hoe ziet Xofluza eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Xofluza-tabletten van 20 mg zijn witte tot lichtgele, langwerpige, filmomhulde tabletten bedrukt met 'Ⓢ 772' aan de ene kant en '20' aan de andere kant.

Xofluza 20 mg filmomhulde tabletten worden geleverd in doordrukstrips van 2.

Xofluza-tabletten van 40 mg zijn witte tot lichtgele, langwerpige, filmomhulde tabletten bedrukt met 'BXM40' aan één kant.

Xofluza 40 mg filmomhulde tabletten worden geleverd in doordrukstrips van 2.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ierland

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

Slovenija

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf

Slovenská republika

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Xofluza 40 mg filmomhulde tabletten Xofluza 80 mg filmomhulde tabletten baloxavir marboxil

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Xofluza en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Xofluza en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Xofluza?

Xofluza bevat baloxavir marboxil. Dit is een type geneesmiddel tegen virussen dat een 'cap-afhankelijke endonucleaseremmer' wordt genoemd.

Xofluza wordt gebruikt voor de behandeling en het voorkomen van griep (influenza). Dit geneesmiddel voorkomt dat het griepvirus zich verspreidt in uw lichaam en helpt de hersteltijd van uw klachten te verkorten.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

- Xofluza wordt gebruikt om griep te behandelen bij patiënten van 1 jaar en ouder die minder dan 48 uur griepklachten hebben.
- Xofluza wordt gebruikt voor het voorkomen van griep bij personen van 1 jaar en ouder die nauw contact hebben gehad met iemand die griep heeft of waarbij griep wordt vermoed.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Zuigelingen en kinderen

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 1 jaar. De effecten van Xofluza zijn namelijk niet bekend voor deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Xofluza nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruik Xofluza niet met:

- laxemiddelen, maagzuurremmers of orale supplementen met ijzer, zink, selenium, calcium of magnesium

De bovengenoemde geneesmiddelen kunnen ervoor zorgen dat Xofluza niet goed werkt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Gebruik dan uit voorzorg liever geen Xofluza. Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Waarschijnlijk heeft Xofluza geen invloed op uw rijvaardigheid of het gebruik van machines.

Xofluza bevat lactose

Xofluza bevat lactose (een bepaald soort suiker). Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Xofluza bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 23 mg natrium per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Wanneer neemt u dit middel in?

Voor de behandeling van griep neemt u Xofluza in als één dosis en zo snel mogelijk binnen 48 uur nadat uw griepklachten zijn begonnen.

Voor het voorkomen van griep neemt u Xofluza in als één dosis en zo snel mogelijk binnen 48 uur nadat u in aanraking bent gekomen met iemand die griep heeft.

Hoeveel Xofluza moet u innemen?

Uw dosis Xofluza hangt af van uw gewicht. Uw arts of apotheker vertelt u hoeveel u moet innemen.

Uw gewicht	De dosis Xofluza
< 20 kg	Zie de bijsluiter van Xofluza 2 mg/ml granulaat voor orale suspensie
≥ 20 kg tot < 80 kg	Eén dosis van 40 mg ingenomen als - 1 tablet van 40 mg
80 kg of meer	Eén dosis van 80 mg ingenomen als - 1 tablet van 80 mg

Xofluza kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Neem de tablet met wat water in.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u per ongeluk meer van dit middel gebruikt dan zou moeten, vraag uw arts of apotheker dan om advies.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u uw dosis vergeet, neem die dan zo snel mogelijk in.

Voor de behandeling van griep moet Xofluza ingenomen worden binnen 48 uur nadat uw griepklachten zijn begonnen.

Voor het voorkomen van griep moet Xofluza ingenomen worden binnen 48 uur nadat u in nauw contact bent geweest met iemand van wie bekend is of vermoed wordt dat die persoon griep heeft.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Volwassenen, jongeren (adolescenten) en kinderen

Roep onmiddellijk medische hulp in als u een of meer van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt:

- Ernstige allergische reactie (anafylaxie), met klachten als zwelling van het gezicht of de huid, jeukende huiduitslag, een lage bloeddruk en moeite met ademen.

Hoe vaak deze bijwerkingen voorkomen kan niet worden ingeschat met de beschikbare gegevens.

Overige mogelijke bijwerkingen:

De volgende bijwerking komt **soms** voor (bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Jeukende huiduitslag.

Kinderen (1 tot < 12 jaar)

De volgende bijwerkingen komen **vaak** voor (bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Diarree, huiduitslag en overgeven.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het**

nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is baloxavir marboxil.
- Elke filmomhulde tablet van 40 mg bevat 40 mg baloxavir marboxil. Elke filmomhulde tablet van 80 mg bevat 80 mg baloxavir marboxil.
- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat (zie rubriek 2 "Xofluza bevat lactose"), natriumcroscarmellose ((E468), (zie rubriek 2 "Xofluza bevat natrium") povidon (K25) (E1201), microkristallijne cellulose (E460), natriumstearylfumaraat in de tablet zelf en hypromellose (E464), talk (E553b) en titaandioxide (E171) in het omhulsel van de tablet.

Hoe ziet Xofluza eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Xofluza-tabletten van 40 mg zijn witte tot lichtgele, langwerpige, filmomhulde tabletten bedrukt met 'BXM40' aan één kant.

Xofluza 40 mg filmomhulde tabletten worden geleverd in doordrukstrips van 1.

Xofluza-tabletten van 80 mg zijn witte tot lichtgele, langwerpige, filmomhulde tabletten bedrukt met 'BXM80' aan één kant.

Xofluza 80 mg filmomhulde tabletten worden geleverd in doordrukstrips van 1.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ierland

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

Slovenija

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf

Slovenská republika

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Xofluza 2 mg/ml granulaat voor orale suspensie baloxavir marboxil

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Xofluza en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Xofluza en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Xofluza?

Xofluza bevat baloxavir marboxil. Dit is een type geneesmiddel tegen virussen dat een 'cap-afhankelijke endonucleaseremmer' wordt genoemd.

Xofluza wordt gebruikt voor de behandeling en het voorkomen van griep (influenza). Dit geneesmiddel voorkomt dat het griepvirus zich verspreidt in uw lichaam en helpt de hersteltijd van uw klachten te verkorten.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

- Xofluza wordt gebruikt om griep te behandelen bij patiënten van 1 jaar en ouder die minder dan 48 uur griepklachten hebben.
- Xofluza wordt gebruikt voor het voorkomen van griep bij personen van 1 jaar en ouder die nauw contact hebben gehad met iemand die griep heeft of waarbij griep wordt vermoed.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Zuigelingen en kinderen

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 1 jaar. De effecten van Xofluza zijn namelijk niet bekend voor deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Xofluza nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Gebruik Xofluza niet met:

- laxeermiddelen, maagzuurremmers of orale supplementen met ijzer, zink, selenium, calcium of magnesium

De bovengenoemde geneesmiddelen kunnen ervoor zorgen dat Xofluza niet goed werkt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Gebruik dan uit voorzorg liever geen Xofluza. Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Waarschijnlijk heeft Xofluza geen invloed op uw rijvaardigheid of het gebruik van machines.

Xofluza bevat natrium

Dit middel bevat 23,6 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per 20 ml drank. Dit komt overeen met 1,2% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Xofluza bevat maltitol

Dit middel bevat 700 mg maltitol per 20 ml drank. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Vermijd contact met de huid.

Wanneer neemt u dit middel in?

Voor de behandeling van griep neemt u Xofluza in als één dosis en zo snel mogelijk binnen 48 uur nadat uw griepklachten zijn begonnen.

Voor het voorkomen van griep neemt u Xofluza in als één dosis en zo snel mogelijk binnen 48 uur nadat u in aanraking bent gekomen met iemand die griep heeft.

Hoeveel Xofluza moet u innemen?

Uw dosis Xofluza hangt af van uw gewicht. Uw arts of apotheker vertelt u hoeveel u moet innemen.

Lichaamsgewicht patiënt	Volume orale suspensie na bereiding
Tot 20 kg	1 ml per kg (lichaamsgewicht)
20 kg tot 80 kg	20 ml (uit één fles)
80 kg en meer	40 ml (uit twee flessen)

Xofluza kan met of zonder voedsel worden ingenomen (dat is, of op een lege maag of na het eten). Het granulaat voor orale suspensie of de bereide drank mogen niet met voedsel worden gemengd. Het mengen buiten de aanbevelingen valt onder de verantwoordelijkheid van de zorgverlener of de gebruiker.

Xofluza kan via een maagsonde worden toegediend. Volg de instructies van uw arts en/of apotheker voor het toedienen van Xofluza via een sonde.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u per ongeluk meer van dit middel gebruikt dan zou moeten, vraag uw arts of apotheker dan om advies.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis vergeet in te nemen, neem die dan zo snel mogelijk in. Als het granulaat al is bereid tot drank, neem de dosis binnen 10 uur na bereiden in.

Voor de behandeling van griep moet Xofluza ingenomen worden binnen 48 uur nadat uw griepklachten zijn begonnen.

Voor het voorkomen van griep moet Xofluza ingenomen worden binnen 48 uur nadat u in nauw contact bent geweest met iemand van wie bekend is of vermoed wordt dat die persoon griep heeft.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Volwassenen, jongeren (adolescenten) en kinderen

Roep onmiddellijk medische hulp in als u een of meer van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt:

- Ernstige allergische reactie (anafylaxie), met klachten als zwelling van het gezicht of de huid, jeukende huiduitslag, een lage bloeddruk en moeite met ademen.

Hoe vaak deze bijwerkingen voorkomen kan niet worden ingeschat met de beschikbare gegevens.

Overige mogelijke bijwerkingen:

De volgende bijwerking komt **soms** voor (bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Jeukende huiduitslag

Kinderen (1 tot < 12 jaar)

De volgende bijwerkingen komen **vaak** voor (bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Diarree, huiduitslag en overgeven.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor het bereiden: De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Na het bereiden: Bewaren beneden 30°C en binnen 10 uur gebruiken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is baloxavir marboxil.
- Elke fles granulaat voor orale suspensie bevat 40 mg baloxavir marboxil.
- De andere stoffen in dit middel zijn colloïdaal siliciumdioxide (E551), hypromellose (E464), maltitol ((E965), zie rubriek 2 'Xofluza bevat maltitol'), mannitol (E421), povidon K25 (E1201), natriumchloride (zie rubriek 2 'Xofluza bevat natrium'), aardbeiensmaak (inclusief propyleenglycol), sucralose (E955 en talk (E553b).

Hoe ziet Xofluza eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Xofluza granulaat is wit tot lichtgeel.
- Xofluza 2 mg/ml granulaat voor orale suspensie wordt geleverd in een amberkleurige fles met een verzegelde, witte kindveilige schroefdop met 40 mg granulaat voor het mengen met 20 ml drinkwater.
- Elke doos bevat 1 fles, 1 indruk-flesadapter (om de bereide Xofluza orale suspensie (drank) in de spuit te krijgen), 1 maatbekertje (om 20 ml drinkwater te meten), 1 spuit van 3 ml voor orale toediening en 1 spuit van 10 ml voor orale toediening (om de juiste hoeveelheid geneesmiddel via de mond toe te dienen). Op elke spuit voor orale toediening staan millilitermarkeringen (ml) weergegeven (zie afbeeldingen in de 'Instructies voor gebruik').

Lees de 'Instructies voor gebruik' voor meer informatie over het bereiden van de orale suspensie en het meten en innemen of toedienen van het geneesmiddel.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

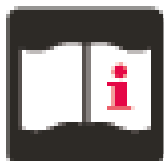
Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Instructies voor gebruik

Xofluza 2 mg/ml granulaat voor orale suspensie

baloxavir marboxil



Lees deze **Instructies voor gebruik** volledig door voordat u Xofluza bereidt en/of toedient.

Vraag uw arts en/of apotheker om u te laten zien hoe u Xofluza moet gebruiken.

De informatie in deze instructies is voor u of iemand voor wie u zorgt, maar in de instructies zeggen we gewoon 'u'.

Bewaren

- Vóór de bereiding van de drank (suspensie): De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.
- Na bereiding: Bewaren beneden 30°C en binnen 10 uur gebruiken.
- Als Xofluza is blootgesteld aan temperaturen die hoger zijn dan aanbevolen, moet het worden weggegooid (zie *stap 15*).
- Houd Xofluza altijd buiten het zicht en bereik van kinderen.

Belangrijke informatie

- Was uw handen voor en na het gebruik van Xofluza.
- Als u Xofluza-drink (suspensie) op uw huid of andere oppervlakken krijgt, was dan met zeep en water.
- Controleer vóór gebruik de houdbaarheidsdatum en of het product beschadigd is.
- Als u Xofluza als drank heeft gekregen, controleer dan de bereidingstijd en gebruik onmiddellijk of binnen 10 uur na het bereiden.
- Xofluza kan via een maagsonde worden toegediend. Volg de instructies van uw arts of apotheker voor toediening van Xofluza via een maagsonde.
- × **Schud Xofluza niet.**

Dosering van Xofluza

- De dosering van Xofluza verschilt afhankelijk van het gewicht van de patiënt.
- Zie de tabel in *stap 17* voor de juiste dosering.
 - Als u twijfelt, vraag het dan aan uw arts of apotheker.
- Xofluza drank (suspensie) wordt ingenomen als een eenmalige dosis.
- **Gebruik Xofluza onmiddellijk na het bereiden.**
 - Als onmiddellijk gebruik niet mogelijk is, gebruik het dan binnen 10 uur na bereiding.
- De na toediening overgebleven drank moet worden weggegooid.
- × **Gebruik Xofluza orale suspensie niet** opnieuw voor een andere persoon.

FASE 1: VOORDAT U BEGINT

Controleer uw geneesmiddel



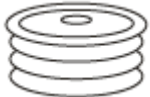
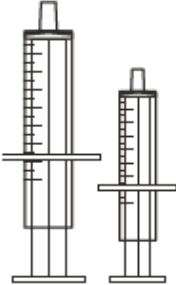
1. Controleer of Xofluza al door de apotheker bereid is.
2. Controleer vóór gebruik de houdbaarheidsdatum en of het product beschadigd is.

Bewaarcondities

- Granulaat voor orale suspensie (vóór het bereiden met water):
De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

- Bereide drank (orale suspensie):
Onmiddellijk gebruiken na het bereiden met drinkwater. Als onmiddellijk gebruik niet mogelijk is, kan de drank tot 10 uur worden bewaard (beneden 30°C).
- Houd Xofluza altijd buiten het zicht en bereik van kinderen.

Controleer inhoud van de doos

	1 Xofluza fles
	1 maatbekertje
	1 indruk-flesadapter
	2 spuitjes voor orale toediening: 3 ml en 10 ml

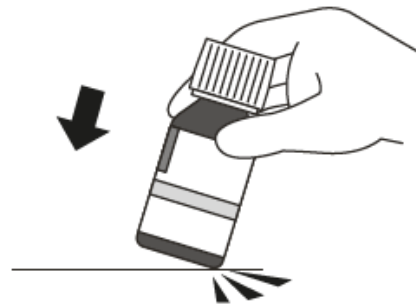
× **Niet** gebruiken als één van de benodigdheden ontbreekt of beschadigd is.

FASE 2: BEREIDEN XOFLUZA

3. **Als de medicatie door uw apotheker bereid is en de fles een drank bevat, ga dan verder met het lezen van “FASE 3: DOSERING.” In andere gevallen kunt u verder lezen.**
4. Was uw handen voor en na het gebruik van Xofluza.

Maak het granulaat los en open de fles

5. Tik de bodem van de fles voorzichtig tegen een hard oppervlak om het Xofluza granulaat los te maken.



6. Om de fles te openen, drukt u de dop in en draait deze volgens in de richting van de pijl.
 - Bewaar de dop om de drank te zwenken.



Voeg 20 ml drinkwater toe aan het granulaat

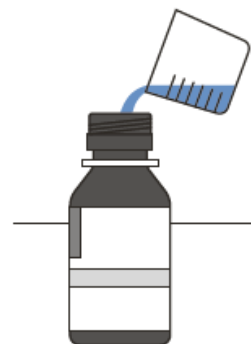
× **Voeg geen water** toe als uw fles een drank bevat en al bereid is door uw apotheker

7. Spoel de maatbeker (meegeleverd) voor gebruik.
8. Meet 20 ml drinkwater op kamertemperatuur af in de maatbeker. Controleer of u precies 20 ml in de maatbeker heeft.



20 ml

9. Giet het water in de fles.

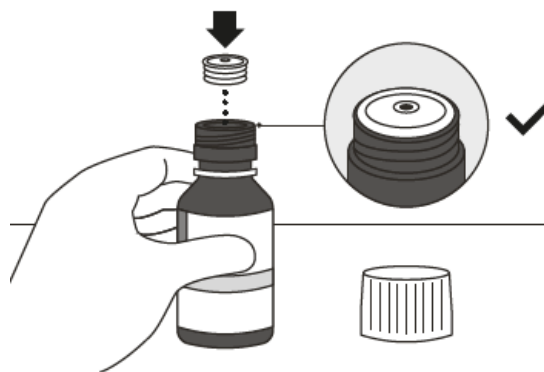


× **Gebruik geen andere** voedingsmiddelen of vloeistoffen dan drinkwater om met Xofluza orale suspensie met te mengen.


Plaats de indruk-flesadapter

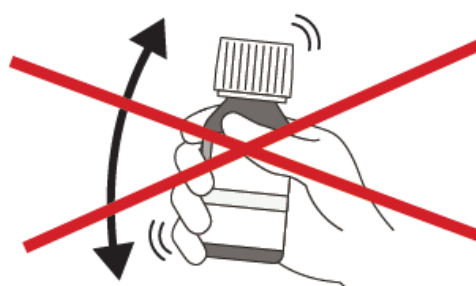
10. Houd met één hand de fles op de tafel.

11. Steek de flesadapter in de opening en duw deze omlaag.
- De flesadapter moet volledig tegen de bovenrand van de fles worden gedrukt.



12. Draai de dop stevig terug op de fles.

-  **Schud de fles niet.** Schudden zorgt voor schuimvorming en kan ervoor zorgen dat de verkeerde dosis wordt toegediend.




13. Pak het flesje vast bij de dop en zwenk het langzaam 1 minuut rond met een draaiende beweging.

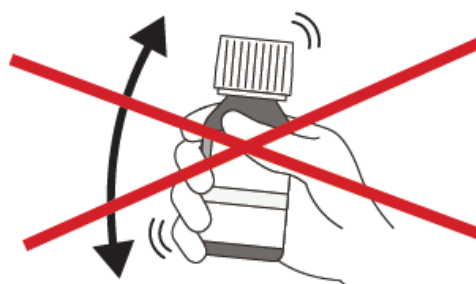


14. Bewaar Xofluza bij kamertemperatuur (beneden 30°C) en gebruik onmiddellijk na bereiding. Als onmiddellijk gebruik niet mogelijk is, gebruik het dan binnen 10 uur na bereiding.

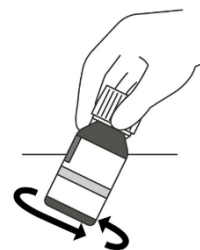
FASE 3: DOSERING XOFLUZA

15. Wees er zeker van dat Xofluza werd bewaard bij kamertemperatuur (beneden 30°C) en dat het in de afgelopen 10 uur werd bereid. Gebruik het anders niet en neem contact op met uw arts of apotheker.

-  **Schud de fles niet.** Schudden zorgt voor schuimvorming en kan ervoor zorgen dat de verkeerde dosis wordt toegediend.



16. Pak het flesje vast bij de dop en zwenk het langzaam 1 minuut rond met een draaiende beweging.



Selecteer de spuit voor orale toediening

17. Gebruik het volume dat uw arts of apotheker u heeft verteld of selecteer het volume op basis van het lichaamsgewicht (zie onderstaande tabel). Als u niet zeker weet welk volume u moet gebruiken, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

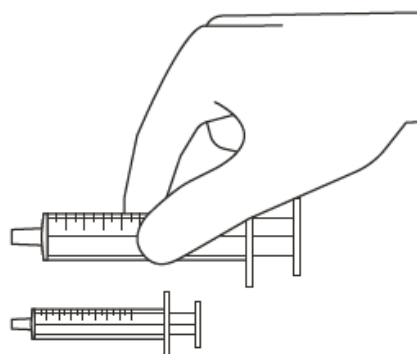
Lichaamsgewicht van de patiënt	Volume drank (suspensie)
Tot 20 kg	1 ml per kg lichaamsgewicht
20 kg tot < 80 kg	20 ml (uit één fles)
80 kg en meer	40 ml (uit twee flessen)

Bijvoorbeeld: Voor een kind dat 12 kg weegt, is de dosis 12 ml Xofluza drank.

18. Selecteer de spuit voor orale toediening op basis van het dosisvolume.

- Als het volume hoger is dan 10 ml, moet u het geneesmiddel tweemaal uit het flesje nemen - met behulp van de grote spuit.
- Als het tweede volume minder is dan 3 ml, gebruik dan de kleine spuit om dit volume uit de fles op te trekken.

Als u niet zeker weet welke spuit u moet kiezen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.



Bijvoorbeeld: Voor een volledige dosis van 12 ml, trek 10 ml op met de grote spuit en vervolgens 2 ml met de kleine spuit.

- × **Vul de spuiten niet** verder dan de schaalverdeling. Geef de volledige dosis door 1 spuit tweemaal te gebruiken of door 2 spuiten te gebruiken.

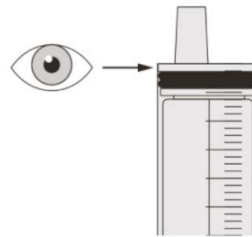
Open de fles

19. Om de fles te openen, drukt u de dop in en draait deze volgens in de richting van de pijl.
- Bewaar de dop om fles na gebruik weer te sluiten.

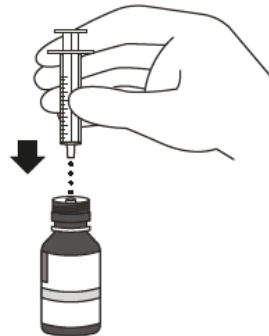


Plaats de spuit voor orale toediening

20. Duw de zuiger van de spuit voor orale toediening helemaal naar binnen om eventuele lucht te verwijderen.

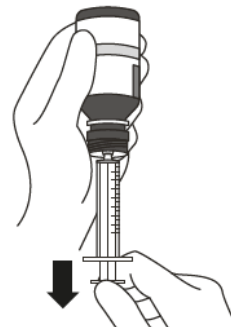


21. Zet de fles op de tafel en plaats de punt van de spuit in de flesadapter.



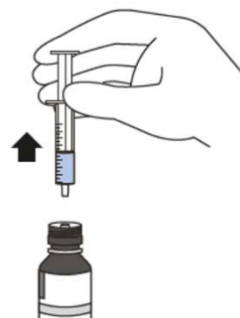
Trek de drank op

22. Om de spuit te vullen, draait u de fles en de spuit voorzichtig ondersteboven.
23. Houd de spuit stevig in de flesadapter en trek de zuiger langzaam terug om de vereiste hoeveelheid drank op te trekken - totdat de bovenkant van de zuiger op één lijn ligt met de vereiste maatstreepjes van de spuit.



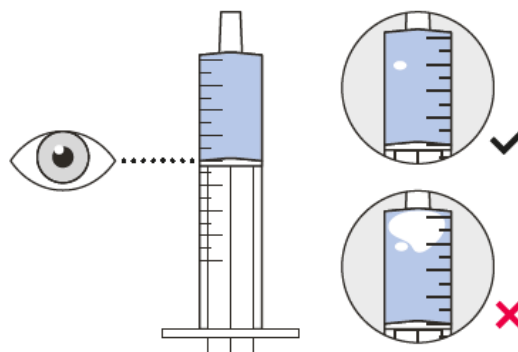
Verwijder de spuit

24. Houd de zuiger op zijn plaats (hij kan anders bewegen) en draai de fles en spuit rechtop op de tafel.
25. Verwijder de spuit van de flesadapter.



Controleer het volume in de spuit

26. Controleer met de punt van de spuit naar boven gericht of:
- u het juiste volume heeft opgetrokken.
 - er geen grote luchtballen zijn.



Opmerking: Als u niet het juiste volume hebt opgetrokken, of als er grote luchtballen in zitten, plaats de spuit dan opnieuw in de flesadapter, druk het geneesmiddel terug in de fles en trek het geneesmiddel dan opnieuw op (start bij *stap 22*).

- × **Vul de spuiten niet** verder dan de schaalverdeling. Geef de volledige dosis door 1 spuit tweemaal te gebruiken of 2 spuiten te gebruiken.

FASE 4: DE DOSIS GEVEN



Dien Xofluza niet te snel of rechtstreeks in de keel toe, omdat dit kan leiden tot verslikking.

27. Ga rechtop zitten om verslikking in de drank te voorkomen.

28. Plaats de spuit in de mond met de punt langs een van beide wangen.



29. Duw de zuiger langzaam helemaal in de spuit. Zorg ervoor dat het geneesmiddel wordt ingeslikt.

Opmerking: Wanneer de volledige dosis meer dan 1 dosis vereist, begint u opnieuw bij *stap 20*.

FASE 5: NA DE TOEDIENING

30. Na het toedienen van het medicijn, kunt u wat water drinken.



31. Sluit de fles met overgebleven Xofluza suspensie en breng deze terug naar uw apotheek of naar een plek voor klein chemisch afval.

Gooi de spuit(en) weg bij het huishoudelijk afval.



32. Was uw handen.

Spoel geneesmiddelen **niet** door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Gebruik Xofluza orale suspensie **niet** opnieuw voor een andere persoon.