

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xofluza 20 mg comprimé pelliculé

Xofluza 40 mg comprimé pelliculé

Xofluza 80 mg comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Xofluza 20 mg

Chaque comprimé contient 20 mg de baloxavir marboxil.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé contient 77,9 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Xofluza 40 mg

Chaque comprimé contient 40 mg de baloxavir marboxil.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé contient 155,8 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Xofluza 80 mg

Chaque comprimé contient 80 mg de baloxavir marboxil.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé contient 311,6 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Xofluza 20 mg

Comprimé

Comprimés pelliculés oblongs, blancs à jaune clair, d'environ 8,6 mm de longueur, gravés «  772 » sur une face et « 20 » sur l'autre face.

Xofluza 40 mg

Comprimé

Comprimés pelliculés oblongs, blancs à jaune clair, d'environ 11,1 mm de longueur, gravés « BXM40 » sur une face.

Xofluza 80 mg

Comprimé

Comprimés pelliculés oblongs, blancs à jaune clair, d'environ 16,1 mm de longueur, gravés « BXM80 » sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la grippe

Xofluza est indiqué dans le traitement de la grippe non compliquée chez les patients âgés de 3 semaines et plus.

Prophylaxie de la grippe post-exposition

Xofluza est indiqué en prophylaxie post-exposition de la grippe chez les sujets âgés de 3 semaines et plus.

Xofluza doit être utilisé en accord avec les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement de la grippe

Une dose unique de baloxavir marboxil doit être prise le plus tôt possible dans les 48 heures suivant l'apparition d'un ou des symptômes.

Prophylaxie post-exposition de la grippe

Une dose unique de baloxavir marboxil doit être prise le plus tôt possible dans les 48 heures après un contact étroit avec une personne infectée ou suspectée d'être infectée par la grippe (voir rubrique 5.1).

Adultes, adolescents, enfants et nourrissons (âgés de 3 semaines et plus)

La dose unique recommandée de baloxavir marboxil par voie orale est déterminée selon le poids corporel (voir Tableau 1).

Les adultes, les adolescents et les enfants qui ne peuvent pas ou ont des difficultés à avaler les comprimés, ou ceux qui ont besoin d'une administration entérale peuvent recevoir un traitement par Xofluza granulés pour suspension buvable. Il convient alors de se référer au résumé des caractéristiques du produit de Xofluza granulés pour suspension buvable.

Tableau 1. Dose de baloxavir marboxil en fonction du poids corporel du patient (âgé de 3 semaines et plus)

Poids corporel du patient (kg)	Dose recommandée par voie orale
< 20 kg	Se référer au résumé des caractéristiques du produit de Xofluza granulés pour suspension buvable.
≥ 20 kg à < 80 kg	Dose unique de 40 mg prise en 1 comprimé de 40 mg OU 2 comprimés de 20 mg
≥ 80 kg	Dose unique de 80 mg prise en 1 comprimé de 80 mg OU 2 comprimés de 40 mg

On ne dispose pas de données cliniques concernant l'utilisation d'une seconde dose de baloxavir marboxil pour le traitement de la grippe non compliquée ou pour la prophylaxie post-exposition au cours d'une même saison grippale.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée (score Child-Pugh A ou B). La sécurité d'emploi et l'efficacité de baloxavir marboxil n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de baloxavir marboxil chez les nouveau-nés prématurés et les enfants âgés de < 3 semaines n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent être pris avec de l'eau.

Xofluza peut être pris avec ou sans aliment (voir rubrique 5.2).

Xofluza ne doit pas être pris avec des produits contenant des cations polyvalents tels que les laxatifs, les antiacides ou avec des compléments alimentaires contenant du fer, du zinc, du sélénium, du calcium ou du magnésium (voir rubrique 4.5)

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Intolérance au lactose

Xofluza contient du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur le baloxavir marboxil ou son métabolite actif le baloxavir

Les produits contenant des cations polyvalents peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du baloxavir. Xofluza ne doit pas être pris avec des produits contenant des cations polyvalents tels que les laxatifs, les antiacides ou avec des compléments alimentaires contenant du fer, du zinc, du sélénium, du calcium ou du magnésium.

Réponse immunitaire au virus de la grippe

Aucune étude d'interaction entre les vaccins antigrippaux et le baloxavir marboxil n'a été conduite. Dans les études portant sur la grippe contractée naturellement, le traitement par Xofluza n'a pas altéré la réponse humorale médiée par les anticorps suite à une infection par le virus de la grippe.

Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été conduites uniquement chez les adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il n'existe que des données limitées sur l'utilisation de baloxavir marboxil chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité directe ou indirecte sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Xofluza pendant la grossesse.

Allaitement

On ignore si le baloxavir marboxil ou le baloxavir sont excrétés dans le lait maternel. Le baloxavir marboxil et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates allaitantes.

Un risque pour le nouveau-né/le nourrisson ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit de ne pas traiter par Xofluza en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Aucun effet sur la fertilité des mâles ou des femelles n'a été observé dans les études effectuées chez l'animal avec le baloxavir marboxil (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Xofluza n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Des réactions d'hypersensibilité ont été observées après la commercialisation, notamment des cas d'anaphylaxie/réactions anaphylactiques et des formes moins sévères de réactions d'hypersensibilité, incluant l'urticaire et l'angioedème. Parmi ces effets indésirables, seule l'urticaire a été observée dans les études cliniques, avec une catégorie de fréquence estimée comme "peu fréquente".

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants du baloxavir marboxil ont été identifiés après la commercialisation (Tableau 2) sur la base de notifications spontanées et de cas issus de programmes d'études non interventionnelles. Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes MedDRA et l'estimation des catégories de fréquence correspondantes pour chaque effet indésirable est basée sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Tableau 2. Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation chez les adultes, les adolescents et les patients pédiatriques

Classe de Systèmes d'Organes (SOC)	Effet indésirable (terme préférentiel, (<i>preferred term</i> , PT) MedDRA)	Fréquence
Affections du système immunitaire	Anaphylaxie ^a	Fréquence indéterminée
	Réactions anaphylactiques ^a	Fréquence indéterminée
	Hypersensibilité ^a	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ^b	Fréquent
	Vomissements ^b	Fréquent
	Colite ischémique ^a	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire ^b	Peu fréquent
	Angioedème ^a	Fréquence indéterminée

^a Non rapporté dans les études cliniques.

^b Le calcul de la fréquence est basé sur des études cliniques terminées.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité d'emploi du baloxavir marboxil chez les patients pédiatriques (de 3 semaines à < 12 ans) a été déterminé à partir des données recueillies lors des études de traitement et de prophylaxie post-exposition et pour les patients âgés de 5 ans et plus, à partir des données recueillies dans l'étude de

transmission de la grippe au sein du foyer. Le tableau 3 présente les effets indésirables identifiés dans le cadre des essais cliniques.

Une réaction anaphylactique, une anaphylaxie, une urticaire et un angioœdème (gonflement du visage, des paupières et des lèvres) ont été rapportés après la commercialisation dans la population pédiatrique (voir tableau 2).

Tableau 3. Effets indésirables rapportés chez les enfants dans le cadre d'essais cliniques

Classe de Systèmes d'Organes (SOC)	Effet indésirable (terme préférentiel, (<i>preferred term</i> , PT) MedDRA)	Fréquence
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent
	Vomissements	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée	Fréquent

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage avec le baloxavir marboxil ont été rapportés au cours d'essais cliniques et lors de son utilisation après commercialisation. Dans la majorité des cas de surdosage rapportés, aucune réaction indésirable n'a été signalée. Les données sont insuffisantes pour déterminer quels symptômes pourraient être attendus en cas de surdosage.

Prise en charge

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu pour Xofluza. En cas de surdosage, un traitement symptomatique standard doit être instauré en fonction des signes et symptômes du patient.

Compte tenu de sa liaison élevée aux protéines sériques, il est peu probable que le baloxavir soit éliminé de manière significative par dialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, autres antiviraux Code ATC : J05AX25.

Mécanisme d'action

Le baloxavir marboxil est une prodrogue qui est convertie par hydrolyse en baloxavir, la forme active qui exerce l'activité antigrippale. Le baloxavir agit sur l'endonucléase dépendante de la coiffe (*cap-dependent endonuclease*, CEN), une enzyme spécifique du virus de la grippe contenue dans la sous-unité de la polymérase acide (PA) du complexe de l'ARN polymérase virale, et inhibe ainsi la transcription des génomes des virus grippaux, entraînant une inhibition de la réplication du virus de la grippe.

Activité in vitro

La concentration inhibitrice à 50 % (CI₅₀) du baloxavir était comprise entre 1,4 et 3,1 nmol/L pour les virus de la grippe A et entre 4,5 et 8,9 nmol/L pour les virus de la grippe B dans un test d'inhibition enzymatique.

Dans un test de culture cellulaire MDCK, les valeurs médianes de la concentration efficace à 50 % (CE₅₀) du baloxavir étaient de 0,73 nmol/L (n = 31 ; intervalle : 0,20-1,85 nmol/L) pour les souches de sous-type A/H1N1, 0,83 nmol/L (n = 33 ; intervalle : 0,35-2,63 nmol/L) pour les souches de sous-type A/H3N2 et 5,97 nmol/L (n = 30 ; intervalle : 2,67-14,23 nmol/L) pour les souches de type B.

Dans un test de réduction des titres viraux sur cellules MDCK, les valeurs de la concentration efficace à 90 % (CE₉₀) du baloxavir étaient comprises entre 0,46 et 0,98 nmol/L pour les virus des sous-types A/H1N1 et A/H3N2, entre 0,80 et 3,16 nmol/L pour les virus des sous-types A/H5N1 et A/H7N9 et entre 2,21 et 6,48 nmol/L pour les virus de type B.

Résistance

Les virus porteurs des mutations PA/I38T/F/M/N/S ou de la mutation PA/T20K sélectionnés *in vitro* ou dans les études cliniques montrent une sensibilité réduite au baloxavir. Les mutations PA/I38T/F/M/N/S ont induit une augmentation des valeurs de la CE₅₀ allant de 11 à 57 fois pour les virus de la grippe A et de 2 à 8 fois pour les virus de la grippe B. La mutation PA/T20K a induit une augmentation de 7 fois la valeur de la CE₅₀ pour le virus de la grippe B.

Dans les quatre études de phase 3 menées sur le traitement de la grippe non compliquée et dans une étude de phase 3b sur la transmission de la grippe au sein du foyer, aucune résistance au baloxavir n'a été détectée dans les souches isolées à l'inclusion. Dans les deux études menées chez l'adulte et l'adolescent avec un traitement par baloxavir marboxil, des mutations PA/I38T/M/N apparues sous traitement ont été détectées chez 36/370 (9,7 %) et 15/290 (5,2 %) des patients traités par le baloxavir marboxil, mais n'ont été détectées chez aucun patient traité par placebo.

Dans l'étude de phase 3 menée chez des patients pédiatriques âgés de 1 à < 12 ans (Ministone-2 (CP40563)), des mutations PA/I38T/M/S apparues sous traitement ont été identifiées chez 11 des 57 (19,3 %) sujets infectés par la grippe dans le groupe de traitement par baloxavir marboxil.

Dans l'étude de phase 3 menée chez des patients pédiatriques âgés de < 1 an (Ministone-1 (CP40559)), les mutations PA/I38T et PA/T20K ont été identifiées chez 2 des 13 (15,4 %) sujets infectés par la grippe et traités par baloxavir marboxil.

Dans l'étude de phase 3 sur la prophylaxie post-exposition (Blockstone (1719T0834)), des mutations PA/I38T/M ont été détectées chez 10 des 374 (2,7 %) sujets traités par le baloxavir marboxil. Les substitutions PA/I38 n'ont pas été détectées chez les sujets traités par placebo, à l'exception de 2 sujets qui ont reçu du baloxavir marboxil comme médicament de secours.

Dans une étude de phase 3b sur la transmission de la grippe au sein du foyer, des mutations PA/I38M/N/T apparues sous traitement ont été détectées chez 15 des 208 patients index infectés par la grippe (7,2 %) dans le groupe baloxavir marboxil.

Le baloxavir est actif *in vitro* contre les souches de virus grippaux résistantes aux inhibiteurs de la neuraminidase, incluant les souches présentant les mutations suivantes : H274Y dans A/H1N1, E119V et R292K dans A/H3N2 et R152K, D198E dans les virus de type B, H274Y dans A/H5N1 et R292K dans A/H7N9.

Essais cliniques

Traitement de la grippe non compliquée

Patients adultes et adolescents

Capstone 1 (1601T0831) était une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, menée au Japon et aux USA, évaluant l'efficacité et la tolérance d'une dose orale unique de baloxavir marboxil en comprimé par rapport au placebo et à l'oseltamivir chez des patients adultes et adolescents par ailleurs en bonne santé (âgés de ≥ 12 ans à ≤ 64 ans) atteints de grippe non compliquée. Les patients ont été randomisés pour recevoir le baloxavir marboxil (les patients pesant de 40 à < 80 kg ont reçu 40 mg et les patients pesant ≥ 80 kg ont reçu 80 mg), l'oseltamivir 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours (seulement s'ils étaient âgés de ≥ 20 ans) ou le placebo. L'administration était réalisée dans les 48 heures suivant l'apparition des premiers symptômes.

Un total de 1 436 patients (dont 118 étaient âgés de ≥ 12 ans à ≤ 17 ans) ont été inclus au cours de la saison grippale 2016-2017 dans l'hémisphère Nord. La souche prédominante du virus de la grippe dans cette étude était le sous-type A/H3 (84,8 % à 88,1 %), suivie du type B (8,3 % à 9,0 %) et du sous-type A/H1N1pdm (0,5 % à 3,0 %). Le critère d'efficacité principal était le délai d'amélioration des symptômes (toux, mal de gorge, céphalées, congestion nasale, état fébrile ou frissons, douleurs musculaires ou articulaires et fatigue). Le baloxavir marboxil a entraîné une réduction statistiquement significative du délai d'amélioration des symptômes par rapport au placebo (voir Tableau 4).

Tableau 4. Capstone 1 : Délai d'amélioration des symptômes (baloxavir marboxil vs placebo), population infectée en intention de traiter*

Délai d'amélioration des symptômes (médian [heures])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (IC à 95 %) N=455	Placebo (IC à 95 %) N=230	Différence entre baloxavir marboxil et placebo (IC à 95 % pour la différence)	Valeur de p
53,7 (49,5 ; 58,5)	80,2 (72,6 ; 87,1)	-26,5 (-35,8 ; -17,8)	< 0,0001

IC : Intervalle de confiance

* La population infectée en intention de traiter était composée de patients ayant reçu le médicament à l'étude et dont le diagnostic de grippe a été confirmé. La confirmation de la grippe était basée sur les résultats de la RT-PCR au jour 1.

Lorsque le groupe baloxavir marboxil a été comparé au groupe oseltamivir, il n'y avait aucune différence statistiquement significative du délai d'amélioration des symptômes (respectivement, 53,5 h vs 53,8 h).

Le délai médian d'amélioration des symptômes était respectivement de 49,3 heures (IC à 95 % : 44,0 ; 53,1) et de 82,1 heures (IC à 95 % : 69,5 ; 92,9) pour le baloxavir marboxil et le placebo chez les patients ayant été symptomatiques depuis moins de 24 heures. Il était respectivement de 66,2 heures (IC à 95 % : 54,4 ; 74,7) et de 79,4 heures (IC à 95 % : 69,0 ; 91,1) pour le baloxavir marboxil et le placebo chez les patients ayant été symptomatiques depuis 24 à 48 heures.

Le délai médian de résolution de la fièvre chez les patients traités par le baloxavir marboxil était de 24,5 heures (IC à 95 % : 22,6 ; 26,6) vs 42,0 heures (IC à 95 % : 37,4 ; 44,6) chez les patients recevant le placebo. Aucune différence de durée de la fièvre n'a été observée entre le groupe baloxavir marboxil et le groupe oseltamivir.

Capstone 2 (1602T0832) était une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance d'une dose orale unique de baloxavir marboxil en comprimé par rapport au placebo et à l'oseltamivir chez des patients adultes et adolescents (âgés de ≥ 12 ans) atteints de grippe non compliquée qui présentaient au moins un facteur de prédisposition à développer des

complications. Les patients étaient randomisés pour recevoir une dose orale unique de baloxavir marboxil (dose fonction du poids, pareillement à Capstone 1), oseltamivir 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours, ou un placebo. L'administration était réalisée dans les 48 heures suivant l'apparition des premiers symptômes.

Sur un total de 2 184 patients 59 étaient âgés de ≥ 12 ans à ≤ 17 ans, 446 étaient âgés de ≥ 65 ans à ≤ 74 ans, 142 étaient âgés de ≥ 75 ans à ≤ 84 ans et 14 étaient âgés de ≥ 85 ans. Les virus grippaux prédominants dans cette étude étaient le sous-type A/H3 (46,9 à 48,8 %) et la grippe B (38,3 à 43,5 %). Le critère d'efficacité principal était le délai d'amélioration des symptômes de la grippe (toux, mal de gorge, céphalées, congestion nasale, état fébrile ou frissons, douleurs musculaires ou articulaires et fatigue). Le baloxavir marboxil a entraîné une réduction statistiquement significative du délai d'amélioration des symptômes de la grippe par rapport au placebo (voir Tableau 5).

Tableau 5. Capstone 2 : Délai d'amélioration des symptômes de la grippe (baloxavir marboxil vs placebo), population infectée en intention de traiter

Délai d'amélioration des symptômes de la grippe (médian [heures])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (IC à 95 %) N=385	Placebo (IC à 95 %) N=385	Différence entre baloxavir marboxil et placebo (IC à 95 % pour la différence)	Valeur de p
73,2 (67,2 ; 85,1)	102,3 (92,7 ; 113,1)	-29,1 (-42,8 ; -14,6)	< 0,0001

Lorsque le groupe baloxavir marboxil a été comparé au groupe oseltamivir, il n'y avait aucune différence statistiquement significative du délai d'amélioration des symptômes de la grippe (respectivement, 73,2 h vs 81,0 h).

Le délai médian d'amélioration des symptômes de la grippe était respectivement de 68,6 heures (IC à 95 % : 62,4 ; 78,8) et de 99,1 heures (IC à 95 % : 79,1 ; 112,6) pour le baloxavir marboxil et le placebo chez les patients ayant été symptomatiques depuis moins de 24 heures. Il était respectivement de 79,4 heures (IC à 95 % : 67,9 ; 96,3) et de 106,7 heures (IC à 95 % : 92,7 ; 125,4) pour le baloxavir marboxil et le placebo chez les patients ayant été symptomatiques depuis 24 à 48 heures.

Pour les patients infectés par un virus de type A/H3, le délai médian d'amélioration des symptômes de la grippe était plus court dans le groupe baloxavir marboxil par rapport au groupe placebo mais pas par rapport au groupe oseltamivir (voir Tableau 6). Dans le sous-groupe des patients infectés par un virus de type B, le délai médian d'amélioration des symptômes de la grippe était plus court dans le groupe baloxavir marboxil par rapport à la fois au groupe placebo et au groupe oseltamivir (voir Tableau 6).

Tableau 6. Délai d'amélioration des symptômes selon le sous-type du virus de la grippe, population infectée en intention de traiter

Délai d'amélioration des symptômes (heures) Médian [IC à 95 %]			
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

Le délai médian de résolution de la fièvre était de 30,8 heures (IC à 95 % : 28,2 ; 35,4) dans le groupe baloxavir marboxil comparé à 50,7 heures (IC à 95 % : 44,6 ; 58,8) dans le groupe placebo. Aucune différence manifeste n'a été observée entre le groupe baloxavir marboxil et le groupe oseltamivir.

L'incidence globale des complications associées à la grippe (décès, hospitalisation, sinusite, otite moyenne, bronchite et/ou pneumonie) était de 2,8 % (11/388 patients) dans le groupe baloxavir marboxil comparé à 10,4 % (40/386 patients) dans le groupe placebo. L'incidence globale plus faible de complications associées à la grippe dans le groupe baloxavir marboxil par rapport au groupe placebo est principalement due aux incidences plus faibles de bronchite (respectivement 1,8 % comparé à 6,0 %) et de sinusite (respectivement 0,3 % comparé à 2,1 %).

Patients pédiatriques (âgés de 1 à < 12 ans)

Ministone-2 (CP40563) était une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée par un traitement actif, évaluant la tolérance, l'efficacité et la pharmacocinétique d'une dose orale unique de baloxavir marboxil en granulés pour suspension buvable par rapport à l'oseltamivir chez des patients pédiatriques par ailleurs en bonne santé (âgés de 1 à < 12 ans) présentant des symptômes grippaux.

Au total, 173 patients ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir une dose orale unique de baloxavir marboxil en fonction du poids corporel (2 mg/kg pour les patients pesant < 20 kg ou 40 mg pour les patients pesant ≥ 20 kg) ou de l'oseltamivir (dose en fonction du poids corporel) pendant 5 jours. Les patients pouvaient recevoir du paracétamol si nécessaire. Les patients présentant des facteurs prédisposant au développement de complications (14 % (25/173)) ont été inclus dans l'étude. La souche prédominante du virus de la grippe dans cette étude était le sous-type A/H3. L'objectif principal était de comparer la sécurité d'une dose unique de baloxavir marboxil avec celle de 5 jours d'oseltamivir administré deux fois par jour. L'objectif secondaire était de comparer l'efficacité du baloxavir marboxil à celle de l'oseltamivir sur la base des critères d'évaluation de l'efficacité, notamment le délai d'amélioration des signes et symptômes de la grippe (toux et symptômes nasaux, temps de retour à une santé et une activité normale et durée de la fièvre).

Le délai d'amélioration des signes et symptômes de la grippe était comparable entre le groupe baloxavir marboxil (médiane 138,1 heures [IC à 95 % : 116,6 ; 163,2]) et le groupe oseltamivir (médiane 150 heures [IC à 95 % : 115,0 ; 165,7]) (voir Tableau 7).

Tableau 7. Délai d'amélioration des signes et symptômes de la grippe, population infectée en intention de traiter

Délai d'amélioration des symptômes (médiane [heures])	
Baloxavir marboxil (IC à 95 %) N = 80	Oseltamivir (IC à 95 %) N = 43
138,1 (116,6 ; 163,2)	150,0 (115,0 ; 165,7)

La durée médiane de la fièvre était comparable entre le groupe baloxavir marboxil (41,2 heures [IC à 95 % : 24,5 ; 45,7]) et le groupe oseltamivir (46,8 heures [IC à 95 % : 30,0 ; 53,5]).

L'incidence globale des complications liées à la grippe (décès, hospitalisation, pneumonie, bronchite, sinusite, otite moyenne, encéphalite/encéphalopathie, convulsions fébriles, myosite) était de 7,4 % (6/81 patients) dans le groupe baloxavir marboxil et de 7 % (3/43 patients) dans le groupe oseltamivir. L'incidence des otites moyennes était de 3,7 % (3/81 patients) dans le groupe baloxavir marboxil et de 4,7 % (2/43 patients) dans le groupe oseltamivir. Une sinusite, une pneumonie et une bronchite sont survenues chez un patient chacun dans le groupe baloxavir marboxil et des convulsions fébriles sont survenues chez un patient dans le groupe oseltamivir.

Patients pédiatriques (âgés de < 1 an)

Ministone-1 (CP40559) était une étude multicentrique, à un seul bras, en ouvert, évaluant la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité d'une dose orale unique de baloxavir marboxil chez des patients pédiatriques (âgés de < 1 an) présentant des symptômes pseudo-grippaux. Le plus jeune patient recruté était âgé de 3 semaines. L'extrapolation de l'efficacité à < 1 an était basée sur la correspondance de l'exposition chez les adultes et les enfants plus âgés.

Au total, 48 patients ont reçu une dose orale unique de baloxavir marboxil en fonction du poids corporel et de l'âge (2 mg/kg pour les patients âgés de ≥ 3 mois (N=39), 1 mg/kg pour les patients âgés de ≥ 4 semaines à < 3 mois (N=8) et 1 mg/kg pour les patients < 4 semaines (N=1)). La souche prédominante du virus de la grippe dans cette étude était le sous-type A/H3. L'objectif principal était d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique d'une dose orale unique de baloxavir marboxil. L'objectif secondaire était d'évaluer l'efficacité du baloxavir marboxil sur la base des critères d'évaluation de l'efficacité notamment le délai d'amélioration des signes et symptômes de la grippe (toux et symptômes nasaux, délai jusqu'à la normalisation de l'état de santé et retour à une activité normale et durée de la fièvre). Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié.

Prophylaxie post-exposition de la grippe

Blockstone (1719T0834) était une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, conduite chez 749 patients au Japon, évaluant l'efficacité et la tolérance d'une dose orale unique de baloxavir marboxil en comprimé ou en granulés pour suspension buvable par rapport au placebo pour la prophylaxie post-exposition de la grippe. Les sujets étaient des personnes contacts dans le foyer de patients index infectés par la grippe.

Il y avait 607 sujets âgés de 12 ans et plus et 142 patients âgés de 1 an à < 12 ans qui ont reçu, soit une dose de baloxavir marboxil adaptée au poids, de manière identique aux études réalisées en curatif, soit le placebo. La majorité des patients (73,0 %) ont été inclus dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes chez les patients index. Les souches prédominantes du virus de la grippe chez les patients index étaient le sous-type A/H3 (48,6 %) et le sous-type A/H1N1pdm (47,5 %), suivis par la grippe B (0,7 %).

Le critère d'efficacité principal était la proportion de sujets contacts familiaux ayant été infectés par le virus de la grippe et ayant présenté de la fièvre et au moins un symptôme respiratoire au cours de la période entre le jour 1 et le jour 10.

Il y a eu une réduction statistiquement significative de la proportion de sujets avec une grippe clinique confirmée par le laboratoire, de 13,6 % dans le groupe placebo à 1,9 % dans le groupe baloxavir marboxil (voir Tableau 8).

Tableau 8. Proportion de sujets avec le virus de la grippe, une fièvre et au moins un symptôme respiratoire (baloxavir vs placebo)

Proportion de sujets avec le virus de la grippe, une fièvre et au moins un symptôme respiratoire (%) dans la population en intention de traiter modifiée*			
Baloxavir marboxil (IC à 95 %)	Placebo (IC à 95 %)	Rapport de risque ajusté (IC à 95 %)	Valeur de p
N = 374 1,9 (0,8 ; 3,8)	N = 375 13,6 (10,3 ; 17,5)	0,14 (0,06 ; 0,30)	< 0,0001
Proportion de sujets âgés de ≥ 12 ans avec le virus de la grippe, une fièvre, et au moins un symptôme respiratoire (%)			
N = 303 1,3 (0,4 ; 3,3)	N = 304 13,2 (9,6 ; 17,5)	0,10 (0,04 ; 0,28)	< 0,0001
Proportion de sujets âgés de 1 à < 12 ans avec le virus de la grippe, une fièvre, et au moins un symptôme respiratoire (%)			
N = 71 4,2 (0,9 ; 11,9)	N = 71 15,5 (8 ; 26)	0,27 (0,08 ; 0,90)	0,0339

*La population en intention de traiter modifiée comprenait tous les sujets randomisés qui ont reçu le médicament à l'étude et pour lesquels on disposait de données d'efficacité post inclusion parmi les membres du foyer des patients index infectés par la grippe. La population en intention de traiter modifiée a été analysée comme randomisée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le baloxavir marboxil est largement transformé en son métabolite actif, le baloxavir. La concentration plasmatique du baloxavir marboxil est très faible ou inférieure à la limite de quantification (< 0,100 ng/mL).

Les paramètres pharmacocinétiques (PK) du baloxavir ont été caractérisés chez des sujets adultes en bonne santé et chez des patients présentant des symptômes pseudo-grippaux. La PK du baloxavir a été très bien décrite par un modèle de PK de population avec un modèle bicompartimental avec des processus d'absorption et d'élimination de premier ordre, incluant un modèle $E_{\max}$ sigmoïde pour quantifier la maturation de la clairance avec l'âge chez les nourrissons. Le poids corporel et l'origine ethnique ont eu un effet significatif sur la PK.

Chez les adultes, après une administration unique de baloxavir marboxil aux doses thérapeutiques, l'ASC_{0-inf} moyenne estimée du baloxavir était de 9 580 et 4 750 ng.h/mL, et la C_{max} moyenne estimée était de 95,2 et 62,4 ng/mL respectivement dans les populations asiatiques et non asiatiques.

Après une administration orale unique de 80 mg de baloxavir marboxil, le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) est d'environ 4 heures à jeun. La biodisponibilité absolue du baloxavir après une prise orale de baloxavir marboxil n'a pas été établie.

Effet de l'alimentation

Dans une étude sur les effets de l'alimentation, après l'administration du baloxavir marboxil à une dose de 40 mg à des volontaires sains, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC_{0-inf}) du baloxavir ont diminué de 48 % (moyenne géométrique [CV %] de 67,6 (40,0) vs 130 (24,1) ng/mL) et de 36 % (moyenne géométrique [ET] de 4 540 (38,8) vs 7 090 (19,6) ng.h/mL) respectivement chez des sujets alimentés (avec un repas d'environ 400 à 500 kcal dont 150 kcal de lipides) par rapport à des sujets en conditions de jeûn. La T_{max} était inchangée en présence de nourriture. Dans les études cliniques il n'y a pas eu de différences cliniquement significatives d'efficacité lorsque le baloxavir était pris avec ou sans nourriture.

Distribution

Dans une étude *in vitro*, la liaison du baloxavir aux protéines sériques humaines, principalement l'albumine, a été comprise entre 92,9 % et 93,9 %. Le volume de distribution apparent du baloxavir pendant la phase d'élimination terminale (V_z/F) après une administration orale unique de baloxavir marboxil a été d'environ 1180 L chez les sujets caucasiens et 647 L chez les sujets japonais. Les estimations des paramètres de PK de population étaient de 260 L pour le volume apparent de distribution périphérique (V_p/F), et de 489 L et 735 L pour le volume apparent de distribution central (V_c/F), respectivement dans les populations asiatiques et non asiatiques.

Biotransformation

Le baloxavir est principalement métabolisé par l'UGT1A3 formant un glucuronide avec une contribution mineure du CYP3A4 formant un sulfoxyde.

Études sur les interactions médicamenteuses

Sur la base des études d'interactions médicamenteuses *in vitro* et *in vivo*, le baloxavir marboxil et le baloxavir ne devraient pas inhiber les isoenzymes de la famille des CYP ou des UGT ou entraîner une induction significative des isoenzymes de la famille des CYP.

Sur la base des études sur les transporteurs *in vitro* et des études sur les interactions médicamenteuses *in vivo* aucune interaction pharmacocinétique significative n'est attendue entre le baloxavir marboxil ou le baloxavir et les médicaments qui sont des substrats des transporteurs suivants : OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ou MATE2K.

Excrétion

Après une administration orale unique de 40 mg de baloxavir marboxil marqué au ^{14}C , la proportion de la radioactivité totale excrétée dans les fèces représentait 80,1 % de la dose administrée, l'élimination dans les urines représentant 14,7 % (3,3 % et 48,7 % de la dose administrée a été excrétée sous forme de baloxavir dans les urines et les fèces, respectivement).

Élimination

Les analyses de PK de population ont estimé une clairance orale apparente (CL/F) de 5,47 L/h et 11,02 L/h pour le baloxavir, respectivement dans les populations asiatiques et non asiatiques.

La demi-vie d'élimination terminale apparente ($t_{1/2,z}$) du baloxavir après une administration orale unique de baloxavir marboxil est de 79,1, 50,3 et 29,4 heures chez les sujets caucasiens respectivement adultes, adolescents et pédiatriques. Sur la base de l'analyse de pharmacocinétique de population, la clairance orale apparente (CL/F) et le volume de distribution apparent pour le

compartiment central (Vc/F) du baloxavir ont augmenté avec le poids corporel sous différents exposants, par conséquent la demi-vie est plus courte chez les patients ayant un poids corporel plus faible (c.-à-d. une $t_{1/2}$ plus courte chez les patients pédiatriques par rapport aux adultes) (voir le Tableau 9 et la sous-rubrique « *Origine ethnique* » ci-dessous).

Tableau 9. Demi-vie du baloxavir selon l'âge et l'origine ethnique

	< 12 ans		≥ 12 ans	
	Non-asiatiques	Asiatiques	Non-asiatiques	Asiatiques
$t_{1/2}$ (h)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)
Moyenne (ET)				

Linéarité/Non-linéarité

Après une administration orale unique de baloxavir marboxil, le baloxavir montre une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de doses de 6 mg à 80 mg.

Populations particulières

Poids corporel

Le poids corporel est une covariable, indépendante de l'âge, significative pour la pharmacocinétique du baloxavir sur la base de l'analyse de pharmacocinétique de population. Les recommandations de posologie pour le baloxavir marboxil sont basées sur le poids corporel chez les patients adultes et pédiatriques (voir rubrique 4.2).

Sexe

Une analyse de pharmacocinétique de population n'a pas identifié d'effet cliniquement significatif du sexe sur la pharmacocinétique du baloxavir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base du sexe.

Origine ethnique

Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de la population, l'origine ethnique est une covariable, indépendante de l'âge, de la CL/F et du Vc/F du baloxavir en plus du poids corporel ; toutefois, aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base de l'origine ethnique.

Âge

Une analyse de pharmacocinétique de population utilisant les concentrations plasmatiques de baloxavir mesurées dans les études cliniques chez des sujets âgés de 1 à 85 ans n'a pas identifié l'âge comme étant une covariable pertinente de la pharmacocinétique du baloxavir. Dans une analyse de PK de population incluant 57 patients pédiatriques âgés de moins de 1 an, l'âge a influencé de manière significative la CL/F du baloxavir ; une demi-vie de maturation de 38,3 semaines a été estimée. Cependant, aucun ajustement posologique du baloxavir marboxil n'est nécessaire sur la base de l'âge.

Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques du baloxavir ont été recueillies chez des patients âgés de 3 semaines à < 12 ans. Le schéma posologique ajusté au poids corporel (2 mg/kg jusqu'à 20 kg et 40 mg pour ≥ 20 kg) fournit des expositions au baloxavir similaires à celles observées chez les adultes à des doses thérapeutiques de baloxavir (40 mg pour les patients adultes pesant < 80 kg et 80 mg pour les patients adultes pesant ≥ 80 kg) dans les populations asiatiques et non asiatiques (voir Tableau 10).

Tableau 10. Paramètres pharmacocinétiques moyens (5^{ème} – 95^{ème} percentile) du baloxavir chez les patients non asiatiques âgés de 3 semaines et plus, recevant une administration orale unique de baloxavir marboxil

Groupe d'âge	Groupe de dose*	N	ASC _{0-inf} (ng.h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C ₇₂ (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
22 à < 28 jours	1 mg/kg **	1	2 640 [ND ; ND]***	66,9 [ND ; ND]	8,71 [ND ; ND]	5 [ND ; ND]	23,4 [ND ; ND]
28 jours à < 3 mois	1 mg/kg **	8	2 580 [864 ; 4 880]	57,1 [37,1 ; 80,4]	9,53 [1,3 ; 20,3]	6,5 [2 ; 13]	25,2 [13 ; 32,8]
3 mois à < 1 an	2 mg/kg	37	5 670 [1 800 ; 11 900]	144 [48,8 ; 294]	18,4 [4,43 ; 41,5]	5,09 [2 ; 13]	22,9 [15,5 ; 30,3]
1 à < 2 ans	2 mg/kg	8	3 260 [1 670 ; 5 970]	95,5 [33,1 ; 215]	10,0 [2,02 ; 14,2]	3,56 [1,5 ; 7]	23 [11,6 ; 38,8]
2 à <12 ans	2 mg/kg	32	4 490 [765 ; 9 070]	116 [21,4 ; 272]	15,0 [3,06 ; 32,2]	3,94 [1,5 ; 7,5]	24,2 [17,4 ; 35,3]
	40 mg	64	4 650 [1 770 ; 9 130]	87,1 [31,1 ; 147]	19,1 [7,36 ; 39,2]	5,51 [2,5 ; 10,5]	33,8 [21,7 ; 52,4]
12 à <18 ans	40 mg	44	3 520 [1 230 ; 7 470]	52,7 [17,5 ; 94,3]	15,5 [5,76 ; 31,2]	4,32 [1,5 ; 7,5]	42,9 [32 ; 69]
	80 mg	13	6 600 [2 730 ; 11 600]	83,7 [43,9 ; 147]	29,6 [12,1 ; 51,7]	5,19 [1 ; 13]	50,7 [34,2 ; 64,5]
18 ans et plus	40 mg	310	3 470 [1 440 ; 6 350]	47,4 [20,6 ; 86,2]	15,4 [6,36 ; 27,8]	4,67 [1,5 ; 10]	47,7 [31,2 ; 67,5]
	80 mg	338	5 880 [2 270 ; 11 200]	73,4 [27,5 ; 141]	26,2 [10,7 ; 49,4]	5,19 [2 ; 11]	52,8 [33,6 ; 76,2]

* Les groupes de dose sont basés sur le poids corporel : < 20 kg : 2 mg/kg; ≥ 20 kg à < 80 kg : 40 mg; ≥ 80 kg : 80 mg ;

** Pour les catégories d'âge sans observation pharmacocinétique, à la dose recommandée de baloxavir marboxil, la modélisation de pharmacocinétique de population prédit qu'une dose de 2 mg/kg chez les enfants âgés de 22 jours à 3 mois entraîne une exposition similaire à celle des adultes et des enfants plus âgés.

***ND : non disponible

La pharmacocinétique du baloxavir chez les patients pédiatriques âgés de moins de 3 semaines n'a pas été établie.

Sujet âgé

Les données pharmacocinétiques recueillies chez les 181 patients âgés de ≥ 65 ans montrent que l'exposition au baloxavir dans le plasma est similaire à celle des patients âgés de ≥ 12 à 64 ans.

Insuffisance hépatique

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du baloxavir n'a été observée chez les patients avec une insuffisance hépatique légère ou modérée (score Child-Pugh A et B) par rapport aux témoins sains avec une fonction hépatique normale.

La pharmacocinétique n'a pas été évaluée chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du baloxavir marboxil ou du baloxavir n'ont pas été évalués. L'insuffisance rénale ne devrait pas modifier l'élimination du baloxavir marboxil ou du baloxavir.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité aiguë et en doses répétées, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une augmentation du Taux de Prothrombine (TP) et du Temps de Céphaline Activé (TCA) a été observée chez les rats exposés à des niveaux au moins équivalents à l'exposition chez l'homme sur la base de l'ASC_{0-24h} (Aire Sous la Courbe), dans des conditions expérimentales spécifiques, i.e. lorsque les rats étaient à jeun et lorsque leur nourriture était passée à l'autoclave ou traitée par des radiations, entraînant des conditions de carence/déficit en vitamine K. Ces effets n'ont pas été observés chez le singe lors d'études de durées allant jusqu'à 4 semaines à une dose maximale équivalant à 8 fois l'exposition chez l'humain sur la base de l'ASC_{0-24h}. Ces effets sont considérés comme ayant une pertinence clinique limitée.

Aucune étude de carcinogénèse n'a été réalisée avec le baloxavir marboxil.

La prodrogue baloxavir marboxil et sa forme active, le baloxavir, n'ont pas été considérées comme génotoxiques car elles ont donné des résultats négatifs lors des tests de mutation bactérienne inverse et des tests du micronoyau sur des cultures cellulaires de mammifères et car le baloxavir marboxil a donné des résultats négatifs dans un test du micronoyau *in vivo* chez le rongeur.

Le baloxavir marboxil n'a pas eu d'effets sur la fertilité en cas d'administration orale à des rats mâles et femelles à des doses entraînant une exposition correspondant à 5 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC_{0-24 h}.

Le baloxavir marboxil n'a pas entraîné de malformations chez le rat ou le lapin.

L'étude de développement embryo-fœtal chez des rats recevant des doses orales quotidiennes de baloxavir marboxil entre le jour 6 et le jour 17 de la gestation n'a montré aucun signe de toxicité maternelle ou fœtale jusqu'à la dose la plus élevée étudiée entraînant une exposition correspondant à 5 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC_{0-24 h}.

Chez le lapin, une dose entraînant une exposition correspondant à 14 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC_{0-24 h} après administration de la DMRH a entraîné une toxicité maternelle à l'origine d'avortements spontanés et une incidence significativement plus élevée de fœtus avec des variations squelettiques (côte cervicale). Les variations squelettiques se sont résorbées au cours du processus de

croissance des vertèbres cervicales adjacentes. Une dose entraînant une exposition correspondant à 6 fois l'exposition humaine basée sur l'ASC_{0-24 h} chez le lapin n'a pas entraîné d'effets indésirables.

L'étude pré- et postnatale chez le rat n'a pas montré d'effets indésirables liés au baloxavir marboxil chez les mères et les petits jusqu'à la dose la plus élevée étudiée entraînant une exposition correspondant à 5 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC_{0-24 h}.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique (E468)
Povidone (K25) (E1201)
Cellulose microcristalline (E460)
Fumarate de stéaryle sodique

Pelliculage

Hypromellose (E464)
Talc (E553b)
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Xofluza 20 mg et 40 mg, comprimé pelliculé

7 ans.

Xofluza 80 mg, comprimé pelliculé

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette (OPA/feuille d'aluminium/PVC, scellée par une feuille d'aluminium).

Présentations

Xofluza 20 mg, comprimé pelliculé

1 plaquette contenant 2 comprimés pelliculés

Xofluza 40 mg, comprimé pelliculé

1 plaquette contenant 1 comprimé pelliculé
1 plaquette contenant 2 comprimés pelliculés

Xofluza 80 mg, comprimé pelliculé

1 plaquette contenant 1 comprimé pelliculé

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 07 janvier 2021
Date du dernier renouvellement : 17 novembre 2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <https://www.ema.europa.eu>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xofluza 2 mg/mL granulés pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de suspension buvable contient 2 mg de baloxavir marboxil.

Un flacon contient 40 mg de baloxavir marboxil.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque 20 mL de suspension buvable contient 1,03 mmol (ou 23,6 mg) de sodium et 700 mg de maltitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés pour suspension buvable.

Granulés de couleur blanche à jaune clair.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la grippe

Xofluza est indiqué dans le traitement de la grippe non compliquée chez les patients âgés de 3 semaines et plus.

Prophylaxie de la grippe post-exposition

Xofluza est indiqué en prophylaxie post-exposition de la grippe chez les sujets âgés de 3 semaines et plus.

Xofluza doit être utilisé en accord avec les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement de la grippe

Une dose unique de baloxavir marboxil doit être prise le plus tôt possible dans les 48 heures suivant l'apparition d'un ou des symptômes.

Prophylaxie post-exposition de la grippe

Une dose unique de baloxavir marboxil doit être prise le plus tôt possible dans les 48 heures après un contact étroit avec une personne infectée ou suspectée d'être infectée par la grippe (voir rubrique 5.1).

Adultes, adolescents, enfants et nourrissons (âgés de 3 semaines et plus)

La dose unique recommandée de baloxavir marboxil par voie orale est déterminée selon le poids corporel (voir Tableau 1).

Les adultes, adolescents et enfants pesant ≥ 20 kg, capables d'avaler des comprimés, peuvent recevoir un traitement par Xofluza comprimés à une dose de 40 mg ou 80 mg selon le poids corporel du

patient. Il convient alors de se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des comprimés de Xofluza pour les informations relatives à la posologie.

Tableau 1. Dose de baloxavir marboxil en fonction du poids corporel du patient (âgé de 3 semaines et plus)

Poids corporel du patient (kg)	Dose unique recommandée de suspension buvable	Volume de suspension buvable*
< 20 kg	2 mg par kg de poids corporel	1 mL par kg de poids corporel
≥ 20 kg à < 80 kg	40 mg	20 mL
≥ 80 kg	80 mg	40 mL**

* Le volume de la suspension dans le flacon après reconstitution est de 22 mL. Le volume exact à administrer doit être mesuré en utilisant la/les seringue(s) pour administration fournie(s) dans la boîte. Par exemple, 20 mL de suspension fournissent la dose unique recommandée de 40 mg.

**La dose nécessite 2 flacons de granulés Xofluza pour suspension buvable.

On ne dispose pas de données cliniques concernant l'utilisation d'une seconde dose de baloxavir marboxil pour le traitement de la grippe non compliquée ou pour la prophylaxie post-exposition au cours d'une même saison grippale.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée (score Child-Pugh A ou B). La sécurité d'emploi et l'efficacité de baloxavir marboxil n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de baloxavir marboxil chez les nouveau-nés prématurés et les enfants âgés de < 3 semaines n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale ou entérale.

Xofluza peut être pris avec ou sans aliment (voir rubrique 5.2). Les granulés pour suspension buvable ainsi que la suspension buvable reconstituée ne doivent pas être mélangés à des aliments. Tout mélange en dehors des recommandations relève de la responsabilité du professionnel de santé ou de l'utilisateur.

Xofluza ne doit pas être pris avec des produits contenant des cations polyvalents tels que les laxatifs, les antiacides ou avec des compléments alimentaires contenant du fer, du zinc, du sélénium, du calcium ou du magnésium (voir rubrique 4.5).

Il est recommandé que Xofluza granulés pour suspension buvable soit reconstitué par un professionnel de santé avant d'être dispensé. Si le patient ou l'aidant reconstitue la suspension orale, il doit leur être conseillé de lire les instructions d'utilisation avant la préparation et l'administration du produit.

Pour les instructions de reconstitution de Xofluza granulés avant administration, voir rubrique 6.6.

L'aspect après reconstitution est une suspension blanche grisâtre, blanche à jaune clair opaque.

La dose recommandée peut être administrée par une sonde d'alimentation entérale. La sonde doit être rincée à l'eau avant et après l'administration de Xofluza. Suivez les instructions du fabricant de la sonde d'alimentation pour administrer le médicament voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Sodium

Ce médicament contient 23,6 mg de sodium par 20 mL de suspension buvable, ce qui équivaut à 1,2 % de l'apport maximal quotidien de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour un adulte.

Maltitol

Ce médicament contient 700 mg de maltitol par 20 mL de suspension buvable. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur le baloxavir marboxil ou son métabolite actif le baloxavir

Les produits contenant des cations polyvalents peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du baloxavir. Xofluza ne doit pas être pris avec des produits contenant des cations polyvalents tels que les laxatifs, les antiacides ou avec des compléments alimentaires contenant du fer, du zinc, du sélénium, du calcium ou du magnésium.

Réponse immunitaire au virus de la grippe

Aucune étude d'interaction entre les vaccins antigrippaux et le baloxavir marboxil n'a été conduite. Dans les études portant sur la grippe contractée naturellement, le traitement par Xofluza n'a pas altéré la réponse humorale médiée par les anticorps suite à une infection par le virus de la grippe.

Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été conduites uniquement chez les adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il n'existe que des données limitées sur l'utilisation de baloxavir marboxil chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité directe ou indirecte sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Xofluza pendant la grossesse.

Allaitement

On ignore si le baloxavir marboxil ou le baloxavir sont excrétés dans le lait maternel. Le baloxavir marboxil et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates allaitantes.

Un risque pour le nouveau-né/le nourrisson ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit de ne pas traiter par Xofluza en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Aucun effet sur la fertilité des mâles ou des femelles n'a été observé dans les études effectuées chez l'animal avec le baloxavir marboxil (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Xofluza n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Des réactions d'hypersensibilité ont été observées après la commercialisation, notamment des cas d'anaphylaxie/réactions anaphylactiques et des formes moins sévères de réactions d'hypersensibilité, incluant l'urticaire et l'angioedème. Parmi ces effets indésirables, seule l'urticaire a été observée dans les études cliniques, avec une catégorie de fréquence estimée comme "peu fréquente".

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants du baloxavir marboxil ont été identifiés après la commercialisation (Tableau 2) sur la base de notifications spontanées et de cas issus de programmes d'études non interventionnelles. Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes MedDRA et l'estimation des catégories de fréquence correspondantes pour chaque effet indésirable est basée sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Tableau 2. Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation chez les adultes, les adolescents et les patients pédiatriques

Classe de Systèmes d'Organes (SOC)	Effet indésirable (terme préférentiel, (<i>preferred term</i> , PT) MedDRA)	Fréquence
Affections du système immunitaire	Anaphylaxie ^a	Fréquence indéterminée
	Réactions anaphylactiques ^a	Fréquence indéterminée
	Hypersensibilité ^a	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ^b	Fréquent
	Vomissements ^b	Fréquent
	Colite ischémique ^a	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire ^b	Peu fréquent
	Angioœdème ^a	Fréquence indéterminée

^a Non rapporté dans les études cliniques.

^b Le calcul de la fréquence est basée sur des études cliniques terminées.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité d'emploi du baloxavir marboxil chez les patients pédiatriques (de 3 semaines à < 12 ans) a été déterminé à partir des données recueillies lors des études de traitement et de prophylaxie post-exposition et pour les patients âgés de 5 ans et plus, à partir des données recueillies dans l'étude de transmission de la grippe au sein du foyer. Le tableau 3 présente les effets indésirables identifiés dans le cadre des essais cliniques.

Une réaction anaphylactique, une anaphylaxie, une urticaire et un angioœdème (gonflement du visage, des paupières et des lèvres) ont été rapportés après la commercialisation dans la population pédiatrique (voir tableau 2).

Tableau 3. Effets indésirables rapportés chez les enfants dans le cadre d'essais cliniques

Classe de Systèmes d'Organes (SOC)	Effet indésirable (terme préférentiel, (<i>preferred term</i> , PT) MedDRA)	Fréquence
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent
	Vomissements	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée	Fréquent

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage avec le baloxavir marboxil ont été rapportés au cours d'essais cliniques et lors de son utilisation après commercialisation. Dans la majorité des cas de surdosage rapportés, aucune réaction indésirable n'a été signalée. Les données sont insuffisantes pour déterminer quels symptômes pourraient être attendus en cas de surdosage.

Prise en charge

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu pour Xofluza. En cas de surdosage, un traitement symptomatique standard doit être instauré en fonction des signes et symptômes du patient.

Compte tenu de sa liaison élevée aux protéines sériques, il est peu probable que le baloxavir soit éliminé de manière significative par dialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, autres antiviraux Code ATC : J05AX25.

Mécanisme d'action

Le baloxavir marboxil est une prodrogue qui est convertie par hydrolyse en baloxavir, la forme active qui exerce l'activité antigrippale. Le baloxavir agit sur l'endonucléase dépendante de la coiffe (*cap-dependent endonuclease*, CEN), une enzyme spécifique du virus de la grippe contenue dans la sous-unité de la polymérase acide (PA) du complexe de l'ARN polymérase virale, et inhibe ainsi la transcription des génomes des virus grippaux, entraînant une inhibition de la réplication du virus de la grippe.

Activité in vitro

La concentration inhibitrice à 50 % (CI₅₀) du baloxavir était comprise entre 1,4 et 3,1 nmol/L pour les virus de la grippe A et entre 4,5 et 8,9 nmol/L pour les virus de la grippe B dans un test d'inhibition enzymatique.

Dans un test de culture cellulaire MDCK, les valeurs médianes de la concentration efficace à 50 % (CE₅₀) du baloxavir étaient de 0,73 nmol/L (n = 31 ; intervalle : 0,20-1,85 nmol/L) pour les souches de sous-type A/H1N1, 0,83 nmol/L (n = 33 ; intervalle : 0,35-2,63 nmol/L) pour les souches de sous-type A/H3N2 et 5,97 nmol/L (n = 30 ; intervalle : 2,67-14,23 nmol/L) pour les souches de type B.

Dans un test de réduction des titres viraux sur cellules MDCK, les valeurs de la concentration efficace à 90 % (CE₉₀) du baloxavir étaient comprises entre 0,46 et 0,98 nmol/L pour les virus des sous-types A/H1N1 et A/H3N2, entre 0,80 et 3,16 nmol/L pour les virus des sous-types A/H5N1 et A/H7N9 et entre 2,21 et 6,48 nmol/L pour les virus de type B.

Résistance

Les virus porteurs des mutations PA/I38T/F/M/N/S ou de la mutation PA/T20K sélectionnés *in vitro* ou dans les études cliniques montrent une sensibilité réduite au baloxavir. Les mutations PA/I38T/F/M/N/S ont induit une augmentation des valeurs de la CE₅₀ allant de 11 à 57 fois pour les virus de la grippe A et de 2 à 8 fois pour les virus de la grippe B. La mutation PA/T20K a induit une augmentation de 7 fois la valeur de la CE₅₀ pour le virus de la grippe B.

Dans les quatre études de phase 3 menées sur le traitement de la grippe non compliquée et dans une étude de phase 3b sur la transmission de la grippe au sein du foyer, aucune résistance au baloxavir n'a été détectée dans les souches isolées à l'inclusion. Dans les deux études menées chez l'adulte et l'adolescent avec un traitement par baloxavir marboxil, des mutations PA/I38T/M/N apparues sous traitement ont été détectées chez 36/370 (9,7 %) et 15/290 (5,2 %) des patients traités par le baloxavir marboxil, mais n'ont été détectées chez aucun patient traité par placebo.

Dans l'étude de phase 3 menée chez des patients pédiatriques âgés de 1 à < 12 ans (Ministone-2 (CP40563)), des mutations PA/I38T/M/S apparues sous traitement, ont été identifiées chez 11 des 57 (19,3 %) sujets infectés par la grippe dans le groupe de traitement par baloxavir marboxil.

Dans l'étude de phase 3 menée chez des patients pédiatriques âgés de < 1 an (Ministone-1 (CP40559)), les mutations PA/I38T et PA/T20K ont été identifiées chez 2 des 13 (15,4 %) sujets infectés par la grippe et traités par baloxavir marboxil.

Dans l'étude de phase 3 sur la prophylaxie post-exposition (Blockstone (1719T0834)), des mutations PA/I38T/M ont été détectées chez 10 des 374 (2,7 %) sujets traités par le baloxavir marboxil. Les substitutions PA/I38 n'ont pas été détectées chez les sujets traités par placebo, à l'exception de 2 sujets qui ont reçu du baloxavir marboxil comme médicament de secours.

Dans une étude de phase 3b sur la transmission de la grippe au sein du foyer, des mutations PA/I38M/N/T apparues sous traitement ont été détectées chez 15 des 208 patients index infectés par la grippe (7,2 %) dans le groupe baloxavir marboxil.

Le baloxavir est actif *in vitro* contre les souches de virus grippaux résistantes aux inhibiteurs de la neuraminidase, incluant les souches présentant les mutations suivantes : H274Y dans A/H1N1, E119V et R292K dans A/H3N2 et R152K, D198E dans les virus de type B, H274Y dans A/H5N1 et R292K dans A/H7N9.

Essais cliniques

Traitement de la grippe non compliquée

Patients adultes et adolescents

Capstone 1 (1601T0831) était une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, menée au Japon et aux USA, évaluant l'efficacité et la tolérance d'une dose orale unique de baloxavir marboxil en comprimé par rapport au placebo et à l'oseltamivir chez des patients adultes et adolescents par ailleurs en bonne santé (âgés de ≥ 12 ans à ≤ 64 ans) atteints de grippe non compliquée. Les patients ont été randomisés pour recevoir le baloxavir marboxil (les patients pesant de 40 à < 80 kg ont reçu 40 mg et les patients pesant ≥ 80 kg ont reçu 80 mg), l'oseltamivir 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours (seulement s'ils étaient âgés de ≥ 20 ans) ou le placebo. L'administration était réalisée dans les 48 heures suivant l'apparition des premiers symptômes.

Un total de 1 436 patients (dont 118 étaient âgés de ≥ 12 ans à ≤ 17 ans) ont été inclus au cours de la saison grippale 2016-2017 dans l'hémisphère Nord. La souche prédominante du virus de la grippe dans cette étude était le sous-type A/H3 (84,8 % à 88,1 %), suivie du type B (8,3 % à 9,0 %) et du sous-type A/H1N1pdm (0,5 % à 3,0 %). Le critère d'efficacité principal était le délai d'amélioration des symptômes (toux, mal de gorge, céphalées, congestion nasale, état fébrile ou frissons, douleurs musculaires ou articulaires et fatigue). Le baloxavir marboxil a entraîné une réduction statistiquement significative du délai d'amélioration des symptômes par rapport au placebo (voir Tableau 4).

Tableau 4. Capstone 1 : Délai d'amélioration des symptômes (baloxavir marboxil vs placebo), population infectée en intention de traiter*

Délai d'amélioration des symptômes (médian [heures])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (IC à 95 %) N=455	Placebo (IC à 95 %) N=230	Différence entre baloxavir marboxil et placebo (IC à 95 % pour la différence)	Valeur de p
53,7 (49,5 ; 58,5)	80,2 (72,6 ; 87,1)	-26,5 (-35,8 ; -17,8)	< 0,0001

IC : Intervalle de confiance

* La population infectée en intention de traiter était composée de patients ayant reçu le médicament à l'étude et dont le diagnostic de grippe a été confirmé. La confirmation de la grippe était basée sur les résultats de la RT-PCR au jour 1.

Lorsque le groupe baloxavir marboxil a été comparé au groupe oseltamivir, il n'y avait aucune différence statistiquement significative du délai d'amélioration des symptômes (respectivement, 53,5 h vs 53,8 h).

Le délai médian d'amélioration des symptômes était respectivement de 49,3 heures (IC à 95 % : 44,0 ; 53,1) et de 82,1 heures (IC à 95 % : 69,5 ; 92,9) pour le baloxavir marboxil et le placebo chez les patients ayant été symptomatiques depuis moins de 24 heures. Il était respectivement de 66,2 heures (IC à 95 % : 54,4 ; 74,7) et de 79,4 heures (IC à 95 % : 69,0 ; 91,1) pour le baloxavir marboxil et le placebo chez les patients ayant été symptomatiques depuis 24 à 48 heures.

Le délai médian de résolution de la fièvre chez les patients traités par le baloxavir marboxil était de 24,5 heures (IC à 95 % : 22,6 ; 26,6) vs 42,0 heures (IC à 95 % : 37,4 ; 44,6) chez les patients recevant le placebo. Aucune différence de durée de la fièvre n'a été observée entre le groupe baloxavir marboxil et le groupe oseltamivir.

Capstone 2 (1602T0832) était une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance d'une dose orale unique de baloxavir marboxil en comprimé par rapport au placebo et à l'oseltamivir chez des patients adultes et adolescents (âgés de ≥ 12 ans) atteints de grippe non compliquée qui présentaient au moins un facteur de prédisposition à développer des complications. Les patients étaient randomisés pour recevoir une dose orale unique de baloxavir marboxil (dose fonction du poids, pareillement à Capstone 1), oseltamivir 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours, ou un placebo. L'administration était réalisée dans les 48 heures suivant l'apparition des premiers symptômes.

Sur un total de 2 184 patients 59 étaient âgés de ≥ 12 ans à ≤ 17 ans, 446 étaient âgés de ≥ 65 ans à ≤ 74 ans, 142 étaient âgés de ≥ 75 ans à ≤ 84 ans et 14 étaient âgés de ≥ 85 ans. Les virus grippaux prédominants dans cette étude étaient le sous-type A/H3 (46,9 à 48,8 %) et la grippe B (38,3 à 43,5 %). Le critère d'efficacité principal était le délai d'amélioration des symptômes de la grippe (toux, mal de gorge, céphalées, congestion nasale, état fébrile ou frissons, douleurs musculaires ou articulaires et fatigue). Le baloxavir marboxil a entraîné une réduction statistiquement significative du délai d'amélioration des symptômes de la grippe par rapport au placebo (voir Tableau 5).

Tableau 5. Capstone 2 : Délai d'amélioration des symptômes de la grippe (baloxavir marboxil vs placebo), population infectée en intention de traiter

Délai d'amélioration des symptômes de la grippe (médian [heures])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (IC à 95 %) N=385	Placebo (IC à 95 %) N=385	Différence entre baloxavir marboxil et placebo (IC à 95 % pour la différence)	Valeur de p
73,2 (67,2 ; 85,1)	102,3 (92,7 ; 113,1)	-29,1 (-42,8 ; -14,6)	< 0,0001

Lorsque le groupe baloxavir marboxil a été comparé au groupe oseltamivir, il n'y avait aucune différence statistiquement significative du délai d'amélioration des symptômes de la grippe (respectivement, 73,2 h vs 81,0 h).

Le délai médian d'amélioration des symptômes de la grippe était respectivement de 68,6 heures (IC à 95 % : 62,4 ; 78,8) et de 99,1 heures (IC à 95 % : 79,1 ; 112,6) pour le baloxavir marboxil et le placebo chez les patients ayant été symptomatiques depuis moins de 24 heures. Il était respectivement de 79,4 heures (IC à 95 % : 67,9 ; 96,3) et de 106,7 heures (IC à 95 % : 92,7 ; 125,4) pour le baloxavir marboxil et le placebo chez les patients ayant été symptomatiques depuis 24 à 48 heures.

Pour les patients infectés par un virus de type A/H3, le délai médian d'amélioration des symptômes de la grippe était plus court dans le groupe baloxavir marboxil par rapport au groupe placebo mais pas par rapport au groupe oseltamivir (voir Tableau 6). Dans le sous-groupe des patients infectés par un virus de type B, le délai médian d'amélioration des symptômes de la grippe était plus court dans le groupe baloxavir marboxil par rapport à la fois au groupe placebo et au groupe oseltamivir (voir Tableau 6).

Tableau 6. Délai d'amélioration des symptômes selon le sous-type du virus de la grippe, population infectée en intention de traiter

Délai d'amélioration des symptômes (heures) Médian [IC à 95 %]			
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

Le délai médian de résolution de la fièvre était de 30,8 heures (IC à 95 % : 28,2 ; 35,4) dans le groupe baloxavir marboxil comparé à 50,7 heures (IC à 95 % : 44,6 ; 58,8) dans le groupe placebo. Aucune différence manifeste n'a été observée entre le groupe baloxavir marboxil et le groupe oseltamivir.

L'incidence globale des complications associées à la grippe (décès, hospitalisation, sinusite, otite moyenne, bronchite et/ou pneumonie) était de 2,8 % (11/388 patients) dans le groupe baloxavir marboxil comparé à 10,4 % (40/386 patients) dans le groupe placebo. L'incidence globale plus faible de complications associées à la grippe dans le groupe baloxavir marboxil par rapport au groupe placebo est principalement due aux incidences plus faibles de bronchite (respectivement 1,8 % comparé à 6,0 %) et de sinusite (respectivement 0,3 % comparé à 2,1 %).

Patients pédiatriques (âgés de 1 à < 12 ans)

Ministone-2 (CP40563) était une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée par un traitement actif, évaluant la tolérance, l'efficacité et la pharmacocinétique d'une dose orale unique de baloxavir marboxil en granulés pour suspension buvable par rapport à l'oseltamivir chez des patients pédiatriques par ailleurs en bonne santé (âgés de 1 à < 12 ans) présentant des symptômes grippaux.

Au total, 173 patients ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir une dose orale unique de baloxavir marboxil en fonction du poids corporel (2 mg/kg pour les patients pesant < 20 kg ou 40 mg pour les patients pesant ≥ 20 kg) ou de l'oseltamivir (dose en fonction du poids corporel) pendant 5 jours. Les patients pouvaient recevoir du paracétamol si nécessaire. Les patients présentant des facteurs prédisposant au développement de complications (14 % (25/173)) ont été inclus dans l'étude. La souche prédominante du virus de la grippe dans cette étude était le sous-type A/H3. L'objectif principal était de comparer la sécurité d'une dose unique de baloxavir marboxil avec celle de 5 jours d'oseltamivir administré deux fois par jour. L'objectif secondaire était de comparer l'efficacité du baloxavir marboxil à celle de l'oseltamivir sur la base des critères d'évaluation de l'efficacité, notamment le délai d'amélioration des signes et symptômes de la grippe (toux et symptômes nasaux, temps de retour à une santé et une activité normale et durée de la fièvre).

Le délai d'amélioration des signes et symptômes de la grippe était comparable entre le groupe baloxavir marboxil (médiane 138,1 heures [IC à 95 % : 116,6 ; 163,2]) et le groupe oseltamivir (médiane 150 heures [IC à 95 % : 115,0 ; 165,7]) (voir Tableau 7).

Tableau 7. Délai d'amélioration des signes et symptômes de la grippe, population infectée en intention de traiter

Délai d'amélioration des symptômes (médiane [heures])	
Baloxavir marboxil (IC à 95 %) N = 80	Oseltamivir (IC à 95 %) N = 43
138,1 (116,6 ; 163,2)	150,0 (115,0 ; 165,7)

La durée médiane de la fièvre était comparable entre le groupe baloxavir marboxil (41,2 heures [IC à 95 % : 24,5 ; 45,7]) et le groupe oseltamivir (46,8 heures [IC à 95 % : 30,0 ; 53,5]).

L'incidence globale des complications liées à la grippe (décès, hospitalisation, pneumonie, bronchite, sinusite, otite moyenne, encéphalite/encéphalopathie, convulsions fébriles, myosite) était de 7,4 % (6/81 patients) dans le groupe baloxavir marboxil et de 7 % (3/43 patients) dans le groupe oseltamivir. L'incidence des otites moyennes était de 3,7 % (3/81 patients) dans le groupe baloxavir marboxil et de 4,7 % (2/43 patients) dans le groupe oseltamivir. Une sinusite, une pneumonie et une bronchite sont survenues chez un patient chacun dans le groupe baloxavir marboxil et des convulsions fébriles sont survenues chez un patient dans le groupe oseltamivir.

Patients pédiatriques (âgés de < 1 an)

Ministone-1 (CP40559) était une étude multicentrique, à un seul bras, en ouvert, évaluant la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité d'une dose orale unique de baloxavir marboxil chez des patients pédiatriques (âgés de < 1 an) présentant des symptômes pseudo-grippaux. Le plus jeune patient recruté était âgé de 3 semaines. L'extrapolation de l'efficacité à < 1 an était basée sur la correspondance de l'exposition chez les adultes et les enfants plus âgés.

Au total, 48 patients ont reçu une dose orale unique de baloxavir marboxil en fonction du poids corporel et de l'âge (2 mg/kg pour les patients âgés de ≥ 3 mois (N=39), 1 mg/kg pour les patients âgés de ≥ 4 semaines à < 3 mois (N=8) et 1 mg/kg pour les patients âgés de < 4 semaines (N=1)). La souche prédominante du virus de la grippe dans cette étude était le sous-type A/H3. L'objectif principal était d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique d'une dose orale unique de baloxavir marboxil. L'objectif secondaire était d'évaluer l'efficacité du baloxavir marboxil sur la base des critères d'évaluation de l'efficacité notamment le délai d'amélioration des signes et symptômes de la grippe (toux et symptômes nasaux, délai jusqu'à la normalisation de l'état de santé et retour à une activité normale et durée de la fièvre). Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié.

Prophylaxie post-exposition de la grippe

Blockstone (1719T0834) était une étude de phase 3 multicentrique, randomisée, en double aveugle, conduite chez 749 patients au Japon, évaluant l'efficacité et la tolérance d'une dose orale unique de baloxavir marboxil en comprimé ou en granulés pour suspension buvable par rapport au placebo pour la prophylaxie post-exposition de la grippe. Les sujets étaient des personnes contacts dans le foyer de patients index infectés par la grippe.

Il y avait 607 sujets âgés de 12 ans et plus et 142 patients âgés de 1 an à < 12 ans qui ont reçu, soit une dose de baloxavir marboxil adaptée au poids, de manière identique aux études réalisées en curatif, soit le placebo. La majorité des patients (73,0 %) ont été inclus dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes chez les patients index. Les souches prédominantes du virus de la grippe chez les patients index étaient le sous-type A/H3 (48,6 %) et le sous-type A/H1N1pdm (47,5 %), suivis par la grippe B (0,7 %).

Le critère d'efficacité principal était la proportion de sujets contacts familiaux ayant été infectés par le virus de la grippe et ayant présenté de la fièvre et au moins un symptôme respiratoire au cours de la période entre le jour 1 et le jour 10.

Il y a eu une réduction statistiquement significative de la proportion de sujets avec une grippe clinique confirmée par le laboratoire, de 13,6 % dans le groupe placebo à 1,9 % dans le groupe baloxavir marboxil (voir Tableau 8).

Tableau 8. Proportion de sujets avec le virus de la grippe, une fièvre et au moins un symptôme respiratoire (baloxavir vs placebo)

Proportion de sujets avec le virus de la grippe, une fièvre et au moins un symptôme respiratoire (%) dans la population en intention de traiter modifiée*			
Baloxavir marboxil (IC à 95 %)	Placebo (IC à 95 %)	Rapport de risque ajusté (IC à 95 %)	Valeur de p
N = 374 1,9 (0,8 ; 3,8)	N = 375 13,6 (10,3 ; 17,5)	0,14 (0,06 ; 0,30)	< 0,0001
Proportion de sujets âgés de ≥ 12 ans avec le virus de la grippe, une fièvre, et au moins un symptôme respiratoire (%)			
N = 303 1,3 (0,4 ; 3,3)	N = 304 13,2 (9,6 ; 17,5)	0,10 (0,04 ; 0,28)	< 0,0001
Proportion de sujets de 1 à < 12 ans avec le virus de la grippe, une fièvre, et au moins un symptôme respiratoire (%)			
N = 71 4,2 (0,9 ; 11,9)	N = 71 15,5 (8 ; 26)	0,27 (0,08 ; 0,90)	0,0339

*La population en intention de traiter modifiée comprenait tous les sujets randomisés qui ont reçu le médicament à l'étude et pour lesquels on disposait de données d'efficacité post inclusion parmi les membres du foyer des patients index infectés par la grippe. La population en intention de traiter modifiée a été analysée comme randomisée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le baloxavir marboxil est largement transformé en son métabolite actif, le baloxavir. La concentration plasmatique du baloxavir marboxil est très faible ou inférieure à la limite de quantification (< 0,100 ng/mL).

Les paramètres pharmacocinétiques (PK) du baloxavir ont été caractérisés chez des sujets adultes en bonne santé et chez des patients présentant des symptômes pseudo-grippaux. La PK du baloxavir a été très bien décrite par un modèle de PK de population avec un modèle d'élimination bicompartimental avec des processus d'absorption et d'élimination de premier ordre, incluant un modèle $E_{\max}$ sigmoïde pour quantifier la maturation de la clairance avec l'âge chez les nourrissons. Le poids corporel et l'origine ethnique ont eu un effet significatif sur la PK.

Chez les adultes, après une administration unique de baloxavir marboxil aux doses thérapeutiques l'ASC_{0-inf} moyenne estimée du baloxavir était de 9 580 et 4 750 ng.h/mL, et la C_{max} moyenne estimée était de 95,2 et 62,4 ng/mL respectivement dans les populations asiatiques et non asiatiques.

Après une administration orale unique de 80 mg de baloxavir marboxil, le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) est d'environ 4 heures à jeun. La biodisponibilité absolue du baloxavir après une prise orale de baloxavir marboxil n'a pas été établie.

Effet de l'alimentation

Dans une étude sur les effets de l'alimentation, après l'administration du baloxavir marboxil à une dose de 40 mg à des volontaires sains, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC_{0-inf}) du baloxavir ont diminué de 48 % (moyenne géométrique [CV %] de 67,6 (40,0) vs 130 (24,1) ng/mL) et de 36 % (moyenne géométrique [ET] de 4 540 (38,8) vs 7 090 (19,6) ng.h/mL) respectivement chez des sujets alimentés (avec un repas d'environ 400 à 500 kcal dont 150 kcal de lipides) par rapport à des sujets en conditions de jeûn. La T_{max} était inchangée en présence de nourriture. Dans les études cliniques il n'y a pas eu de différences cliniquement significatives d'efficacité lorsque le baloxavir était pris avec ou sans nourriture.

Distribution

Dans une étude *in vitro*, la liaison du baloxavir aux protéines sériques humaines, principalement l'albumine, a été comprise entre 92,9 % et 93,9 %. Le volume de distribution apparent du baloxavir pendant la phase d'élimination terminale (V_z/F) après une administration orale unique de baloxavir marboxil a été d'environ 1180 L chez les sujets caucasiens et 647 L chez les sujets japonais. Les estimations des paramètres de PK de population étaient de 260 L pour le volume apparent de distribution périphérique (V_p/F), et de 489 L et 735 L pour le volume apparent de distribution central (V_c/F), respectivement dans les populations asiatiques et non asiatiques.

Biotransformation

Le baloxavir est principalement métabolisé par l'UGT1A3 formant un glucuronide avec une contribution mineure du CYP3A4 formant un sulfoxyde.

Études sur les interactions médicamenteuses

Sur la base des études d'interactions médicamenteuses *in vitro* et *in vivo*, le baloxavir marboxil et le baloxavir ne devraient pas inhiber les isoenzymes de la famille des CYP ou des UGT ou entraîner une induction significative des isoenzymes de la famille des CYP.

Sur la base des études sur les transporteurs *in vitro* et des études sur les interactions médicamenteuses *in vivo* aucune interaction pharmacocinétique significative n'est attendue entre le baloxavir marboxil ou le baloxavir et les médicaments qui sont des substrats des transporteurs suivants : OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ou MATE2K.

Excrétion

Après une administration orale unique de 40 mg de baloxavir marboxil marqué au ^{14}C , la proportion de la radioactivité totale excrétée dans les fèces représentait 80,1 % de la dose administrée, l'élimination dans les urines représentant 14,7 % (3,3 % et 48,7 % de la dose administrée a été excrétée sous forme de baloxavir dans les urines et les fèces, respectivement).

Élimination

Les analyses de PK de population ont estimé une clairance orale apparente (CL/F) de 5,47 L/h et 11,02 L/h pour le baloxavir, respectivement dans les populations asiatiques et non asiatiques.

La demi-vie d'élimination terminale apparente ($t_{1/2,z}$) du baloxavir après une administration orale unique de baloxavir marboxil est de 79,1, 50,3 et 29,4 heures chez les sujets caucasiens respectivement adultes, adolescents et pédiatriques. Sur la base de l'analyse de pharmacocinétique de population, la clairance orale apparente (CL/F) et le volume de distribution apparent pour le

compartiment central (Vc/F) du baloxavir ont augmenté avec le poids corporel sous différents exposants, par conséquent la demi-vie est plus courte chez les patients ayant un poids corporel plus faible (c.-à-d. une $t_{1/2}$ plus courte chez les patients pédiatriques par rapport aux adultes) (voir le Tableau 9 et la sous-rubrique « *Origine ethnique* » ci-dessous).

Tableau 9. Demi-vie du baloxavir selon l'âge et l'origine ethnique

	< 12 ans		≥ 12 ans	
	Non-asiatiques	Asiatiques	Non-asiatiques	Asiatiques
$t_{1/2}$ (h)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)
Moyenne (ET)				

Linéarité/Non-linéarité

Après une administration orale unique de baloxavir marboxil, le baloxavir montre une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de doses de 6 mg à 80 mg.

Populations particulières

Poids corporel

Le poids corporel est une covariable, indépendante de l'âge, significative pour la pharmacocinétique du baloxavir sur la base de l'analyse de pharmacocinétique de population. Les recommandations de posologie pour le baloxavir marboxil sont basées sur le poids corporel chez les patients adultes et pédiatriques (voir rubrique 4.2).

Sexe

Une analyse de pharmacocinétique de population n'a pas identifié d'effet cliniquement significatif du sexe sur la pharmacocinétique du baloxavir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base du sexe.

Origine ethnique

Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population, l'origine ethnique est une covariable, indépendante de l'âge, de la CL/F et du Vc/F du baloxavir en plus du poids corporel ; toutefois, aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base de l'origine ethnique.

Âge

Une analyse de pharmacocinétique de population utilisant les concentrations plasmatiques de baloxavir mesurées dans les études cliniques chez des sujets âgés de 1 à 85 ans n'a pas identifié l'âge comme étant une covariable pertinente de la pharmacocinétique du baloxavir. Dans une analyse de PK de population incluant 57 patients pédiatriques âgés de moins de 1 an, l'âge a influencé de manière significative la CL/F du baloxavir ; une demi-vie de maturation de 38,3 semaines a été estimée. Cependant, aucun ajustement posologique du baloxavir marboxil n'est nécessaire sur la base de l'âge.

Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques du baloxavir ont été recueillies chez des patients âgés de 3 semaines à < 12 ans. Le schéma posologique ajusté au poids corporel (2 mg/kg jusqu'à 20 kg et 40 mg pour ≥ 20 kg) fournit des expositions au baloxavir similaires à celles observées chez les adultes à des doses thérapeutiques de baloxavir (40 mg pour les patients adultes pesant < 80 kg et 80 mg pour les patients adultes pesant ≥ 80 kg) dans les populations asiatiques et non asiatiques (voir Tableau 10).

Tableau 10. Paramètres pharmacocinétiques moyens (5^{ème} - 95^{ème} percentile) du baloxavir chez les patients non asiatiques âgés de 3 semaines et plus, recevant une administration orale unique de baloxavir marboxil

Groupe d'âge	Groupe de dose*	N	ASC _{0-inf} (ng.h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C ₇₂ (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
22 à < 28 jours	1 mg/kg**	1	2 640 [ND ; ND]***	66,9 [ND ; ND]	8,71 [ND ; ND]	5 [ND ; ND]	23,4 [ND ; ND]
28 jours à < 3 mois	1 mg/kg**	8	2 580 [864 ; 4 880]	57,1 [37,1 ; 80,4]	9,53 [1,3 ; 20,3]	6,5 [2 ; 13]	25,2 [13 ; 32,8]
3 mois à < 1 an	2 mg/kg	37	5 670 [1 800 ; 11 900]	144 [48,8 ; 294]	18,4 [4,43 ; 41,5]	5,09 [2 ; 13]	22,9 [15,5 ; 30,3]
1 à < 2 ans	2 mg/kg	8	3 260 [1 670 ; 5 970]	95,5 [33,1 ; 215]	10,0 [2,02 ; 14,2]	3,56 [1,5 ; 7]	23 [11,6 ; 38,8]
2 à <12 ans	2 mg/kg	32	4 490 [765 ; 9 070]	116 [21,4 ; 272]	15,0 [3,06 ; 32,2]	3,94 [1,5 ; 7,5]	24,2 [17,4 ; 35,3]
	40 mg	64	4 650 [1 770 ; 9 130]	87,1 [31,1 ; 147]	19,1 [7,36 ; 39,2]	5,51 [2,5 ; 10,5]	33,8 [21,7 ; 52,4]
12 à <18 ans	40 mg	44	3 520 [1 230 ; 7 470]	52,7 [17,5 ; 94,3]	15,5 [5,76 ; 31,2]	4,32 [1,5 ; 7,5]	42,9 [32 ; 69]
	80 mg	13	6 600 [2 730 ; 11 600]	83,7 [43,9 ; 147]	29,6 [12,1 ; 51,7]	5,19 [1 ; 13]	50,7 [34,2 ;64,5]
18 ans et plus	40 mg	310	3 470 [1 440 ; 6 350]	47,4 [20,6 ; 86,2]	15,4 [6,36 ; 27,8]	4,67 [1,5 ; 10]	47,7 [31,2 ; 67,5]
	80 mg	338	5 880 [2 270 ; 11 200]	73,4 [27,5 ; 141]	26,2 [10,7 ; 49,4]	5,19 [2 ; 11]	52,8 [33,6 ; 76,2]

* Les groupes de dose sont basés sur le poids corporel : < 20 kg : 2 mg/kg ; ≥ 20 kg à < 80 kg : 40 mg ; ≥ 80 kg : 80 mg

** Pour les catégories d'âge sans observation pharmacocinétique, à la dose recommandée de baloxavir marboxil, la modélisation de pharmacocinétique de population prédit qu'une dose de 2 mg/kg chez les enfants âgés de 22 jours à 3 mois entraîne une exposition similaire à celle des adultes et des enfants plus âgés.

*** ND : non disponible

La pharmacocinétique du baloxavir chez les patients pédiatriques âgés de moins de 3 semaines n'a pas été établie.

Sujet âgé

Les données pharmacocinétiques recueillies chez les 181 patients âgés de ≥ 65 ans montrent que l'exposition au baloxavir dans le plasma est similaire à celle des patients âgés de ≥ 12 à 64 ans.

Insuffisance hépatique

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du baloxavir n'a été observée chez les patients avec une insuffisance hépatique légère ou modérée (score Child-Pugh A et B) par rapport aux témoins sains avec une fonction hépatique normale.

La pharmacocinétique n'a pas été évaluée chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du baloxavir marboxil ou du baloxavir n'ont pas été évalués. L'insuffisance rénale ne devrait pas modifier l'élimination du baloxavir marboxil ou du baloxavir.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité aiguë et en doses répétées, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une augmentation du Taux de Prothrombine (TP) et du Temps de Céphaline Activé (TCA) a été observée chez les rats exposés à des niveaux au moins équivalents à l'exposition chez l'homme sur la base de l'ASC_{0-24h} (Aire Sous la Courbe), dans des conditions expérimentales spécifiques, i.e. lorsque les rats étaient à jeun et lorsque leur nourriture était passée à l'autoclave ou traitée par des radiations, entraînant des conditions de carence/déficit en vitamine K. Ces effets n'ont pas été observés chez le singe lors d'études de durées allant jusqu'à 4 semaines à une dose maximale équivalant à 8 fois l'exposition chez l'humain sur la base de l'ASC_{0-24h}. Ces effets sont considérés comme ayant une pertinence clinique limitée.

Aucune étude de carcinogenèse n'a été réalisée avec le baloxavir marboxil.

La prodrogue baloxavir marboxil et sa forme active, le baloxavir, n'ont pas été considérées comme génotoxiques car elles ont donné des résultats négatifs lors des tests de mutation bactérienne inverse et des tests du micronoyau sur des cultures cellulaires de mammifères et car le baloxavir marboxil a donné des résultats négatifs dans un test du micronoyau *in vivo* chez le rongeur.

Le baloxavir marboxil n'a pas eu d'effets sur la fertilité en cas d'administration orale à des rats mâles et femelles à des doses entraînant une exposition correspondant à 5 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC_{0-24 h}.

Le baloxavir marboxil n'a pas entraîné de malformations chez le rat ou le lapin.

L'étude de développement embryo-fœtal chez des rats recevant des doses orales quotidiennes de baloxavir marboxil entre le jour 6 et le jour 17 de la gestation n'a montré aucun signe de toxicité maternelle ou fœtale jusqu'à la dose la plus élevée étudiée entraînant une exposition correspondant à 5 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC_{0-24 h}.

Chez le lapin, une dose entraînant une exposition correspondant à 14 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC_{0-24 h} après administration de la DMRH a entraîné une toxicité maternelle à l'origine d'avortements spontanés et une incidence significativement plus élevée de fœtus avec des variations squelettiques (côte cervicale). Les variations squelettiques se sont résorbées au cours du processus de croissance des vertèbres cervicales adjacentes. Une dose entraînant une exposition correspondant à 6 fois l'exposition humaine basée sur l'ASC_{0-24 h} chez le lapin n'a pas entraîné d'effets indésirables.

L'étude pré- et postnatale chez le rat n'a pas montré d'effets indésirables liés au baloxavir marboxil chez les mères et les petits jusqu'à la dose la plus élevée étudiée entraînant une exposition correspondant à 5 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC_{0-24 h}.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre (E551)
Hypromellose (E464)
Maltitol (E965)
Mannitol (E421)
Povidone (K25) (E1201)
Chlorure de sodium
Arôme de fraise (contenant du propylène glycol)
Sucralose (E955)
Talc (E553b)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

Après reconstitution, utiliser dans les 10 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

Avant la reconstitution : Ce médicament ne nécessite pas de température de conservation particulière. Gardez le flacon soigneusement fermé afin de le protéger de l'humidité.

Après la reconstitution : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre brun avec un bouchon à vis muni d'une sécurité enfants.

Chaque boîte contient : 1 flacon, 1 adaptateur pour flacon, 1 gobelet doseur, une seringue pour administration orale de 3 mL avec un piston orange et une seringue pour administration orale de 10 mL avec un piston transparent.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Ne pas agiter le flacon.
Eviter le contact avec la peau.

Il est recommandé que Xofluza granulés pour suspension buvable soit reconstitué par un professionnel de santé avant d'être dispensé. Si nécessaire, le patient ou l'aidant peut également reconstituer la suspension buvable. Le professionnel de santé doit conseiller le patient ou l'aidant sur la façon de reconstituer la suspension et leur conseiller de lire les instructions d'utilisation avant de préparer et d'administrer la suspension.

Xofluza granulés pour suspension buvable doit être pris immédiatement ou dans les 10 heures suivant la reconstitution. Jeter la suspension si elle n'est pas utilisée dans les 10 heures suivant sa reconstitution.

Préparation de la suspension buvable

- 1 Tapotez délicatement le fond du flacon pour en détacher les granulés.
- 2 Mesurez 20 mL d'eau potable à l'aide d'un gobelet doseur et ajoutez ce volume aux granulés.
- 3 Ne secouez pas le flacon.
- 4 Agitez délicatement la suspension pour s'assurer que les granulés soient uniformément mis en suspension.
- 5 Inscrivez la mention "Jeter après hh:min" (10 heures après la constitution) sur l'étiquette du flacon.
- 6 Indiquez le volume de suspension buvable (2 mg/mL) à prélever, en fonction du poids corporel (voir Tableau 1).

L'aspect après reconstitution est une suspension blanche grisâtre, blanche à jaune clair, opaque.

Se référer aux instructions d'utilisation incluses dans la boîte pour des détails complets sur la préparation et l'administration de Xofluza granulés pour suspension buvable.

Vérifiez les instructions du fabricant pour la taille et les dimensions de la sonde d'alimentation entérale.

Pour une administration utilisant une sonde d'alimentation entérale, prélevez la suspension avec une seringue entérale. Rincez avec 1 mL d'eau avant et après l'administration entérale.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1500/005

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 07 Janvier 2021

Date du dernier renouvellement : 17 novembre 2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <https://www.ema.europa.eu>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xofluza 10 mg granulés en sachet
Xofluza 30 mg granulés en sachet
Xofluza 40 mg granulés en sachet

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Xofluza 10 mg granulés en sachet

Chaque sachet contient 500 mg de granulés, correspondant à 10 mg de baloxavir marboxil.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque sachet de 10 mg contient moins de 1 mmol (23,0 mg) de sodium et 175 mg de maltitol.

Xofluza 30 mg granulés en sachet

Chaque sachet contient 1 500 mg de granulés, correspondant à 30 mg de baloxavir marboxil.

Excipients à effet notoire

Chaque sachet de 30 mg contient moins de 1 mmol (23,0 mg) de sodium et 525 mg de maltitol.

Xofluza 40 mg granulés en sachet

Chaque sachet contient 2 000 mg de granulés, correspondant à 40 mg de baloxavir marboxil.

Excipients à effet notoire

Chaque sachet de 40 mg contient 1,03 mmol (ou 23,6 mg) de sodium et 700 mg de maltitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés en sachet.
Granulés de couleur blanche à jaune clair.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la grippe

Xofluza est indiqué dans le traitement de la grippe non compliquée chez les patients âgés de 3 semaines et plus.

Prophylaxie de la grippe post-exposition

Xofluza est indiqué en prophylaxie post-exposition de la grippe chez les sujets âgés de 3 semaines et plus.

Xofluza doit être utilisé en accord avec les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement de la grippe

Une dose unique de baloxavir marboxil doit être prise le plus tôt possible dans les 48 heures suivant l'apparition d'un ou des symptômes.

Prophylaxie post-exposition de la grippe

Une dose unique de baloxavir marboxil doit être prise le plus tôt possible dans les 48 heures après un contact étroit avec une personne infectée ou suspectée d'être infectée par la grippe (voir rubrique 5.1).

Adultes, adolescents, enfants et nourrissons (âgés de 3 semaines et plus)

La dose unique recommandée de baloxavir marboxil par voie orale est déterminée selon le poids corporel (voir Tableau 1).

Les adultes, adolescents et enfants pesant ≥ 20 kg, capables d'avaler des comprimés, peuvent recevoir un traitement par Xofluza comprimés à une dose de 40 mg ou 80 mg selon le poids corporel du patient. Il convient alors de se référer au résumé des caractéristiques du produit des comprimés de Xofluza pour les informations relatives à la posologie.

Tableau 1. Dose de baloxavir marboxil en fonction du poids corporel du patient (âgé de 3 semaines et plus)

Poids corporel du patient (kg)	Dose unique recommandée de baloxavir marboxil par tranche de poids corporel ^a
< 9 kg	2 mg/kg ^b
≥ 9 kg à < 15 kg	20 mg ^c
≥ 15 kg à < 20 kg	30 mg
≥ 20 kg à < 80 kg	40 mg
≥ 80 kg	80 mg ^d

^a La posologie par tranches de poids corporel s'applique pour un poids corporel ≥ 9 kg. Un poids corporel < 9 kg suit la posologie en fonction du poids.

^b La préparation et l'administration de la suspension (2 mg/mL) doivent être effectuées par le professionnel de santé. Une dose de 2 mg/kg nécessite le sachet de 40 mg. 1 mL par kg (de poids corporel) de suspension doit être administré, par exemple un enfant pesant 8 kg doit recevoir 8 mL de suspension.

^c La dose nécessite 2 sachets de Xofluza 10 mg granulés en sachet.

^d La dose nécessite 2 sachets de Xofluza 40 mg granulés en sachet.

On ne dispose pas de données cliniques concernant l'utilisation d'une seconde dose de baloxavir marboxil pour le traitement de la grippe non compliquée ou pour la prophylaxie post-exposition au cours d'une même saison grippale.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée (score Child-Pugh A ou B). La sécurité d'emploi et l'efficacité de baloxavir marboxil n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de baloxavir marboxil chez les nouveau-nés prématurés et les enfants âgés de < 3 semaines n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale ou entérale.

Xofluza peut être pris avec ou sans aliment (voir rubrique 5.2). Les granulés et les granulés mélangés avec de l'eau potable ne doivent pas être mélangés à des aliments. Tout mélange en dehors des recommandations relève de la responsabilité du professionnel de santé ou de l'utilisateur.

Xofluza ne doit pas être pris avec des produits contenant des cations polyvalents tels que les laxatifs, les antiacides ou avec des compléments alimentaires contenant du fer, du zinc, du sélénium, du calcium ou du magnésium (voir rubrique 4.5).

Pour les instructions concernant la préparation de Xofluza granulés avant administration, voir rubrique 6.6.

La dose recommandée peut être administrée par une sonde d'alimentation entérale. La sonde doit être rincée à l'eau avant et après l'administration de Xofluza. Suivez les instructions du fabricant de la sonde d'alimentation pour administrer le médicament (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Sodium

Les granulés en sachet de 10 mg et 30 mg contiennent moins de 23 mg de sodium par sachet, c.-à-d qu'ils sont essentiellement « sans sodium ».

Les granulés en sachet de 40 mg contiennent 23,6 mg de sodium par sachet, ce qui équivaut à 1,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Maltitol

Ce médicament contient respectivement, 175 mg, 525 mg et 700 mg de maltitol pour les granulés en sachet de 10 mg, 30 mg et 40 mg. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur le baloxavir marboxil ou son métabolite actif le baloxavir

Les produits contenant des cations polyvalents peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du baloxavir. Xofluza ne doit pas être pris avec des produits contenant des cations polyvalents tels que les laxatifs, les antiacides ou avec des compléments alimentaires contenant du fer, du zinc, du sélénium, du calcium ou du magnésium.

Réponse immunitaire au virus de la grippe

Aucune étude d'interaction entre les vaccins antigrippaux et le baloxavir marboxil n'a été conduite. Dans les études portant sur la grippe contractée naturellement, le traitement par Xofluza n'a pas altéré la réponse humorale médiée par les anticorps suite à une infection par le virus de la grippe.

Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été conduites uniquement chez les adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il n'existe que des données limitées sur l'utilisation de baloxavir marboxil chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité directe ou indirecte sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Xofluza pendant la grossesse.

Allaitement

On ignore si le baloxavir marboxil ou le baloxavir sont excrétés dans le lait maternel. Le baloxavir marboxil et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates allaitantes.

Un risque pour le nouveau-né/le nourrisson ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit de ne pas traiter par Xofluza en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Aucun effet sur la fertilité des mâles ou des femelles n'a été observé dans les études effectuées chez l'animal avec le baloxavir marboxil (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Xofluza n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Des réactions d'hypersensibilité ont été observées après la commercialisation, notamment des cas d'anaphylaxie/réactions anaphylactiques et des formes moins sévères de réactions d'hypersensibilité, incluant l'urticaire et l'angioedème. Parmi ces effets indésirables, seule l'urticaire a été observée dans les études cliniques, avec une catégorie de fréquence estimée comme « peu fréquente ».

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants du baloxavir marboxil ont été identifiés après la commercialisation (Tableau 2) sur la base de notifications spontanées et de cas issus de programmes d'études non interventionnelles. Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes MedDRA et l'estimation des catégories de fréquence correspondantes pour chaque effet indésirable est basée sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Tableau 2. Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation chez les adultes, les adolescents et les patients pédiatriques

Classe de Systèmes d'Organes (SOC)	Effet indésirable (terme préférentiel (<i>preferred term</i> , PT), MedDRA)	Fréquence
Affections du système immunitaire	Anaphylaxie ^a	Fréquence indéterminée
	Réactions anaphylactiques ^a	Fréquence indéterminée
	Hypersensibilité ^a	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ^b	Fréquent
	Vomissements ^b	Fréquent
	Colite ischémique ^a	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire ^b	Peu fréquent
	Angioedème ^a	Fréquence indéterminée

^a Non rapporté dans les études cliniques.

^b Le calcul de la fréquence est basée sur des études cliniques terminées.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité d'emploi du baloxavir marboxil chez les patients pédiatriques (de 3 semaines à < 12 ans) a été déterminé à partir des données recueillies lors des études de traitement et de prophylaxie post-exposition et pour les patients âgés de 5 ans et plus, à partir des données recueillies dans l'étude de transmission de la grippe au sein du foyer. Le tableau 3 présente les effets indésirables identifiés dans le cadre des essais cliniques.

Une réaction anaphylactique, une anaphylaxie, une urticaire et un angioedème (gonflement du visage, des paupières et des lèvres) ont été rapportés après la commercialisation dans la population pédiatrique (voir tableau 2).

Tableau 3. Effets indésirables rapportés chez les enfants dans le cadre d'essais cliniques

Classe de Systèmes d'Organes (SOC)	Effet indésirable (terme préférentiel, (preferred term, PT) MedDRA)	Fréquence
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent
	Vomissements	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	Fréquent

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#)

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage avec le baloxavir marboxil ont été rapportés au cours d'essais cliniques et lors de son utilisation après commercialisation. Dans la majorité des cas de surdosage rapportés, aucune réaction indésirable n'a été signalée. Les données sont insuffisantes pour déterminer quels symptômes pourraient être attendus en cas de surdosage.

Prise en charge

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu pour Xofluza. En cas de surdosage, un traitement symptomatique standard doit être instauré en fonction des signes et symptômes du patient.

Compte tenu de sa liaison élevée aux protéines sériques, il est peu probable que le baloxavir soit éliminé de manière significative par dialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, autres antiviraux. Code ATC : J05AX25.

Mécanisme d'action

Le baloxavir marboxil est une prodrogue qui est convertie par hydrolyse en baloxavir, la forme active qui exerce l'activité antigrippale. Le baloxavir agit sur l'endonucléase dépendante de la coiffe (*cap-dependent endonuclease*, CEN), une enzyme spécifique du virus de la grippe contenue dans la sous-unité de la polymérase acide (PA) du complexe de l'ARN polymérase virale, et inhibe ainsi la transcription des génomes des virus grippaux, entraînant une inhibition de la réplication du virus de la grippe.

Activité in vitro

La concentration inhibitrice à 50 % (CI₅₀) du baloxavir était comprise entre 1,4 et 3,1 nmol/L pour les virus de la grippe A et entre 4,5 et 8,9 nmol/L pour les virus de la grippe B dans un test d'inhibition enzymatique.

Dans un test de culture cellulaire MDCK, les valeurs médianes de la concentration efficace à 50 % (CE₅₀) du baloxavir étaient de 0,73 nmol/L (n = 31 ; intervalle : 0,20-1,85 nmol/L) pour les souches de sous-type A/H1N1, 0,83 nmol/L (n = 33 ; intervalle : 0,35-2,63 nmol/L) pour les souches de sous-type A/H3N2 et 5,97 nmol/L (n = 30 ; intervalle : 2,67-14,23 nmol/L) pour les souches de type B.

Dans un test de réduction des titres viraux sur cellules MDCK, les valeurs de la concentration efficace à 90 % (CE₉₀) du baloxavir étaient comprises entre 0,46 et 0,98 nmol/L pour les virus des sous-types A/H1N1 et A/H3N2, entre 0,80 et 3,16 nmol/L pour les virus des sous-types A/H5N1 et A/H7N9 et entre 2,21 et 6,48 nmol/L pour les virus de type B.

Résistance

Les virus porteurs des mutations PA/I38T/F/M/N/S ou de la mutation PA/T20K sélectionnés *in vitro* ou dans les études cliniques montrent une sensibilité réduite au baloxavir. Les mutations PA/I38T/F/M/N/S ont induit une augmentation des valeurs de la CE₅₀ allant de 11 à 57 fois pour les virus de la grippe A et de 2 à 8 fois pour les virus de la grippe B. La mutation PA/T20K a induit une augmentation de 7 fois la valeur de la CE₅₀ pour le virus de la grippe B.

Dans les quatre études de phase 3 menées sur le traitement de la grippe non compliquée et dans une étude de phase 3b sur la transmission de la grippe au sein du foyer, aucune résistance au baloxavir n'a été détectée dans les souches isolées à l'inclusion. Dans les deux études menées chez l'adulte et l'adolescent avec un traitement par baloxavir marboxil, des mutations PA/I38T/M/N apparues sous traitement ont été détectées chez 36/370 (9,7 %) et 15/290 (5,2 %) des patients traités par le baloxavir marboxil, mais n'ont été détectées chez aucun patient traité par placebo.

Dans l'étude de phase 3 menée chez des patients pédiatriques âgés de 1 à < 12 ans (Ministone-2 (CP40563)), des mutations PA/I38T/M/S apparues sous traitement ont été identifiées chez 11 des 57 (19,3 %) sujets infectés par la grippe dans le groupe de traitement par baloxavir marboxil.

Dans l'étude de phase 3 menée chez des patients pédiatriques âgés de < 1 an (Ministone-1 (CP40559)), les mutations PA/I38T et PA/T20K ont été identifiées chez 2 des 13 (15,4 %) sujets infectés par la grippe et traités par baloxavir marboxil.

Dans l'étude de phase 3 sur la prophylaxie post-exposition (Blockstone (1719T0834)), des mutations PA/I38T/M ont été détectées chez 10 des 374 (2,7 %) sujets traités par le baloxavir marboxil. Les substitutions PA/I38 n'ont pas été détectées chez les sujets traités par placebo, à l'exception de 2 sujets qui ont reçu du baloxavir marboxil comme médicament de secours.

Dans une étude de phase 3b sur la transmission de la grippe au sein du foyer, des mutations PA/I38M/N/T apparues sous traitement ont été détectées chez 15 des 208 patients index infectés par la grippe (7,2 %) dans le groupe baloxavir marboxil.

Le baloxavir est actif *in vitro* contre les souches de virus grippaux résistantes aux inhibiteurs de la neuraminidase, incluant les souches présentant les mutations suivantes : H274Y dans A/H1N1, E119V et R292K dans A/H3N2 et R152K, D198E dans les virus de type B, H274Y dans A/H5N1 et R292K dans A/H7N9.

Essais cliniques

Traitement de la grippe non compliquée

Patients adultes et adolescents

Capstone 1 (1601T0831) était une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, menée au Japon et aux USA, évaluant l'efficacité et la tolérance d'une dose orale unique de baloxavir marboxil en comprimé par rapport au placebo et à l'oseltamivir chez des patients adultes et adolescents par ailleurs en bonne santé (âgés de ≥ 12 ans à ≤ 64 ans) atteints de grippe non compliquée. Les patients ont été randomisés pour recevoir le baloxavir marboxil (les patients pesant de 40 à < 80 kg ont reçu 40 mg et les patients pesant ≥ 80 kg ont reçu 80 mg), l'oseltamivir 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours (seulement s'ils étaient âgés de ≥ 20 ans) ou le placebo. L'administration était réalisée dans les 48 heures suivant l'apparition des premiers symptômes.

Un total de 1 436 patients (dont 118 étaient âgés de ≥ 12 ans à ≤ 17 ans) ont été inclus au cours de la saison grippale 2016-2017 dans l'hémisphère Nord. La souche prédominante du virus de la grippe dans cette étude était le sous-type A/H3 (84,8 % à 88,1 %), suivie du type B (8,3 % à 9,0 %) et du sous-type A/H1N1pdm (0,5 % à 3,0 %). Le critère d'efficacité principal était le délai d'amélioration des symptômes (toux, mal de gorge, céphalées, congestion nasale, état fébrile ou frissons, douleurs musculaires ou articulaires et fatigue). Le baloxavir marboxil a entraîné une réduction statistiquement significative du délai d'amélioration des symptômes par rapport au placebo (voir Tableau 4).

Tableau 4. Capstone 1 : Délai d'amélioration des symptômes (baloxavir marboxil vs placebo), population infectée en intention de traiter*

Délai d'amélioration des symptômes (médian [heures])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (IC à 95%) N = 455	Placebo (IC à 95%) N = 230	Différence entre baloxavir marboxil et placebo (IC à 95 % pour la différence)	Valeur de p
53,7 (49,5 ; 58,5)	80,2 (72,6 ; 87,1)	-26,5 (-35,8 ; -17,8)	< 0,0001

IC : Intervalle de confiance

*La population infectée en intention de traiter était composée de patients ayant reçu le médicament à l'étude et dont le diagnostic de grippe a été confirmé. La confirmation de la grippe était basée sur les résultats de la RT-PCR au jour 1.

Lorsque le groupe baloxavir marboxil a été comparé au groupe oseltamivir, il n'y avait aucune différence statistiquement significative du délai d'amélioration des symptômes (respectivement 53,5 h vs 53,8 h).

Le délai médian d'amélioration des symptômes était respectivement de 49,3 heures (IC à 95 % : 44,0 ; 53,1) et de 82,1 heures (IC à 95 % : 69,5 ; 92,9) pour le baloxavir marboxil et le placebo chez les patients ayant été symptomatiques depuis moins de 24 heures. Il était respectivement de 66,2 heures (IC à 95 % : 54,4 ; 74,7) et de 79,4 heures (IC à 95 % : 69,0 ; 91,1) pour le baloxavir marboxil et le placebo chez les patients ayant été symptomatiques depuis 24 à 48 heures.

Le délai médian de résolution de la fièvre chez les patients traités par le baloxavir marboxil était de 24,5 heures (IC à 95 % : 22,6 ; 26,6) vs 42,0 heures (IC à 95 % : 37,4 ; 44,6) chez les patients recevant le placebo. Aucune différence de durée de la fièvre n'a été observée entre le groupe baloxavir marboxil et le groupe oseltamivir.

Capstone 2 (1602T0832) était une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance d'une dose orale unique de baloxavir marboxil en comprimé par rapport au placebo et à l'oseltamivir chez des patients adultes et adolescents (âgés de ≥ 12 ans) atteints de grippe non compliquée qui présentaient au moins un facteur de prédisposition à développer des complications. Les patients étaient randomisés pour recevoir une dose orale unique de baloxavir marboxil (dose fonction du poids, pareillement à Capstone 1), oseltamivir 75 mg deux fois par jour pendant 5 jours, ou un placebo. L'administration était réalisée dans les 48 heures suivant l'apparition des premiers symptômes.

Sur un total de 2 184 patients 59 étaient âgés de ≥ 12 ans à ≤ 17 ans, 446 étaient âgés de ≥ 65 ans à ≤ 74 ans, 142 étaient âgés de ≥ 75 ans à ≤ 84 ans et 14 étaient âgés de ≥ 85 ans. Les virus grippaux prédominants dans cette étude étaient le sous-type A/H3 (46,9 à 48,8 %) et la grippe B (38,3 à 43,5 %). Le critère d'efficacité principal était le délai d'amélioration des symptômes de la grippe (toux, mal de gorge, céphalées, congestion nasale, état fébrile ou frissons, douleurs musculaires ou articulaires et fatigue). Le baloxavir marboxil a entraîné une réduction statistiquement significative du délai d'amélioration des symptômes de la grippe par rapport au placebo (voir Tableau 5).

Tableau 5. Capstone 2 : Délai d'amélioration des symptômes de la grippe (baloxavir marboxil vs placebo), population infectée en intention de traiter

Délai d'amélioration des symptômes de la grippe (médian [heures])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (IC à 95 %) N=385	Placebo (IC à 95 %) N=385	Différence entre baloxavir marboxil et placebo (IC à 95 % pour la différence)	Valeur de p
73,2 (67,2 ; 85,1)	102,3 (92,7 ; 113,1)	-29,1 (-42,8 ; -14,6)	< 0,0001

Lorsque le groupe baloxavir marboxil a été comparé au groupe oseltamivir, il n'y avait aucune différence statistiquement significative du délai d'amélioration des symptômes de la grippe (respectivement, 73,2 h vs 81,0 h).

Le délai médian d'amélioration des symptômes de la grippe était respectivement de 68,6 heures (IC à 95 % : 62,4 ; 78,8) et de 99,1 heures (IC à 95 % : 79,1 ; 112,6) pour le baloxavir marboxil et le placebo chez les patients ayant été symptomatiques depuis moins de 24 heures. Il était respectivement de 79,4 heures (IC à 95 % : 67,9 ; 96,3) et de 106,7 heures (IC à 95 % : 92,7 ; 125,4) pour le baloxavir marboxil et le placebo chez les patients ayant été symptomatiques depuis 24 à 48 heures.

Pour les patients infectés par un virus de type A/H3, le délai médian d'amélioration des symptômes de la grippe était plus court dans le groupe baloxavir marboxil par rapport au groupe placebo mais pas par rapport au groupe oseltamivir (voir Tableau 6). Dans le sous-groupe des patients infectés par un virus de type B, le délai médian d'amélioration des symptômes de la grippe était plus court dans le groupe baloxavir marboxil par rapport à la fois au groupe placebo et au groupe oseltamivir (voir Tableau 6).

Tableau 6. Délai d'amélioration des symptômes selon le sous-type du virus de la grippe, population infectée en intention de traiter

Délai d'amélioration des symptômes (heures) Médian [IC à 95 %]			
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

Le délai médian de résolution de la fièvre était de 30,8 heures (IC à 95 % : 28,2 ; 35,4) dans le groupe baloxavir marboxil comparé à 50,7 heures (IC à 95 % : 44,6 ; 58,8) dans le groupe placebo. Aucune différence manifeste n'a été observée entre le groupe baloxavir marboxil et le groupe oseltamivir.

L'incidence globale des complications associées à la grippe (décès, hospitalisation, sinusite, otite moyenne, bronchite et/ou pneumonie) était de 2,8 % (11/388 patients) dans le groupe baloxavir marboxil comparé à 10,4 % (40/386 patients) dans le groupe placebo. L'incidence globale plus faible de complications associées à la grippe dans le groupe baloxavir marboxil par rapport au groupe placebo est principalement due aux incidences plus faibles de bronchite (respectivement 1,8 % comparé à 6,0 %) et de sinusite (respectivement 0,3 % comparé à 2,1 %).

Patients pédiatriques (âgés de 1 à < 12 ans)

Ministone-2 (CP40563) était une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée par un traitement actif, évaluant la tolérance, l'efficacité et la pharmacocinétique d'une dose orale unique de baloxavir marboxil en granulés pour suspension buvable par rapport à l'oseltamivir chez des patients pédiatriques par ailleurs en bonne santé (âgés de 1 à < 12 ans) présentant des symptômes grippaux.

Au total, 173 patients ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir une dose orale unique de baloxavir marboxil en fonction du poids corporel (2 mg/kg pour les patients pesant < 20 kg ou 40 mg pour les patients pesant ≥ 20 kg) ou de l'oseltamivir (dose en fonction du poids corporel) pendant 5 jours. Les patients pouvaient recevoir du paracétamol si nécessaire. Les patients présentant des facteurs prédisposant au développement de complications (14 % (25/173)) ont été inclus dans l'étude. La souche prédominante du virus de la grippe dans cette étude était le sous-type A/H3. L'objectif principal était de comparer la sécurité d'une dose unique de baloxavir marboxil avec celle de 5 jours d'oseltamivir administré deux fois par jour. L'objectif secondaire était de comparer l'efficacité du baloxavir marboxil à celle de l'oseltamivir sur la base des critères d'évaluation de l'efficacité, notamment le délai d'amélioration des signes et symptômes de la grippe (toux et symptômes nasaux, temps de retour à une santé et une activité normale et durée de la fièvre).

Le délai d'amélioration des signes et symptômes de la grippe était comparable entre le groupe baloxavir marboxil (médiane 138,1 heures [IC à 95 % : 116,6 ; 163,2]) et le groupe oseltamivir (médiane 150 heures [IC à 95 % : 115,0 ; 165,7]) (voir Tableau 7).

Tableau 7. Délai d'amélioration des signes et symptômes de la grippe, population infectée en intention de traiter

Délai d'amélioration des symptômes (médiane [heures])	
Baloxavir marboxil (IC à 95 %) N = 80	Oseltamivir (IC à 95 %) N = 43
138,1 (116,6 ; 163,2)	150,0 (115,0 ; 165,7)

La durée médiane de la fièvre était comparable entre le groupe baloxavir marboxil (41,2 heures [IC à 95 % : 24,5 ; 45,7]) et le groupe oseltamivir (46,8 heures [IC à 95 % : 30,0 ; 53,5]).

L'incidence globale des complications liées à la grippe (décès, hospitalisation, pneumonie, bronchite, sinusite, otite moyenne, encéphalite/encéphalopathie, convulsions fébriles, myosite) était de 7,4 % (6/81 patients) dans le groupe baloxavir marboxil et de 7 % (3/43 patients) dans le groupe oseltamivir. L'incidence des otites moyennes était de 3,7 % (3/81 patients) dans le groupe baloxavir marboxil et de 4,7 % (2/43 patients) dans le groupe oseltamivir. Une sinusite, une pneumonie et une bronchite sont survenues chez un patient chacun dans le groupe baloxavir marboxil et des convulsions fébriles sont survenues chez un patient dans le groupe oseltamivir.

Patients pédiatriques (âgés de < 1 an)

Ministone-1 (CP40559) était une étude multicentrique, à un seul bras, en ouvert, évaluant la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité d'une dose orale unique de baloxavir marboxil chez des patients pédiatriques (âgés de < 1 an) présentant des symptômes pseudo-grippaux. Le plus jeune patient recruté était âgé de 3 semaines. L'extrapolation de l'efficacité à < 1 an était basée sur la correspondance de l'exposition chez les adultes et les enfants plus âgés.

Au total, 48 patients ont reçu une dose orale unique de baloxavir marboxil en fonction du poids corporel et de l'âge (2 mg/kg pour les patients âgés de ≥ 3 mois (N=39), 1 mg/kg pour les patients âgés de ≥ 4 semaines à < 3 mois (N=8) et 1 mg/kg pour les patients < 4 semaines (N=1)). La souche

prédominante du virus de la grippe dans cette étude était le sous-type A/H3. L'objectif principal était d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique d'une dose orale unique de baloxavir marboxil. L'objectif secondaire était d'évaluer l'efficacité du baloxavir marboxil sur la base des critères d'évaluation de l'efficacité notamment le délai d'amélioration des signes et symptômes de la grippe (toux et symptômes nasaux, délai jusqu'à la normalisation de l'état de santé et retour à une activité normale et durée de la fièvre). Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié.

Prophylaxie post-exposition de la grippe

Blockstone (1719T0834) était une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, conduite chez 749 patients au Japon, évaluant l'efficacité et la tolérance d'une dose orale unique de baloxavir marboxil en comprimé ou en granulés par rapport au placebo pour la prophylaxie post-exposition de la grippe. Les sujets étaient des personnes contacts dans le foyer de patients index infectés par la grippe.

Il y avait 607 sujets âgés de 12 ans et plus et 142 patients âgés de 1 an à < 12 ans qui ont reçu, soit une dose de baloxavir marboxil adaptée au poids, de manière identique aux études réalisées en curatif, soit le placebo. La majorité des patients (73,0 %) ont été inclus dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes chez les patients index. Les souches prédominantes du virus de la grippe chez les patients index étaient le sous-type A/H3 (48,6 %) et le sous-type A/H1N1pdm (47,5 %), suivis par la grippe B (0,7 %).

Le critère d'efficacité principal était la proportion de sujets contacts familiaux ayant été infectés par le virus de la grippe et ayant présenté de la fièvre et au moins un symptôme respiratoire au cours de la période entre le jour 1 et le jour 10.

Il y a eu une réduction statistiquement significative de la proportion de sujets avec une grippe clinique confirmée par le laboratoire, de 13,6 % dans le groupe placebo à 1,9 % dans le groupe baloxavir marboxil (voir Tableau 8).

Tableau 8. Proportion de sujets avec le virus de la grippe, une fièvre et au moins un symptôme respiratoire (baloxavir vs placebo)

Proportion de sujets avec le virus de la grippe, une fièvre et au moins un symptôme respiratoire (%) dans la population en intention de traiter modifiée*			
Baloxavir marboxil (IC à 95 %)	Placebo (IC à 95 %)	Rapport de risque ajusté (IC à 95 %)	Valeur de p
N = 374 1,9 (0,8 ; 3,8)	N = 375 13,6 (10,3 ; 17,5)	0,14 (0,06 ; 0,30)	< 0,0001
Proportion de sujets âgés de ≥ 12 ans avec le virus de la grippe, une fièvre et au moins un symptôme respiratoire (%)			
N = 303 1,3 (0,4 ; 3,3)	N = 304 13,2 (9,6 ; 17,5)	0,10 (0,04 ; 0,28)	< 0,0001
Proportion de sujets âgés de 1 à < 12 ans avec le virus de la grippe, une fièvre et au moins un symptôme respiratoire (%)			
N = 71 4,2 (0,9 ; 11,9)	N = 71 15,5 (8, 26)	0,27 (0,08 ; 0,90)	0,0339

*La population en intention de traiter modifiée comprenait tous les sujets randomisés qui ont reçu le médicament à l'étude et pour lesquels on disposait de données d'efficacité post inclusion parmi les membres du foyer des patients index infectés par la grippe. La population en intention de traiter modifiée a été analysée comme randomisée

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le baloxavir marboxil est largement transformé en son métabolite actif, le baloxavir. La concentration plasmatique du baloxavir marboxil est très faible ou inférieure à la limite de quantification ($< 0,100$ ng/mL).

Les paramètres pharmacocinétiques (PK) du baloxavir ont été caractérisés chez des sujets adultes en bonne santé et chez des patients présentant des symptômes pseudo-grippaux. La PK du baloxavir a été très bien décrite par un modèle de PK de population avec un modèle bicompartimental avec des processus d'absorption et d'élimination de premier ordre, incluant un modèle $E_{\max}$ sigmoïde pour quantifier la maturation de la clairance avec l'âge chez les nourrissons. Le poids corporel et l'origine ethnique ont eu un effet significatif sur la PK.

Chez les adultes, après une administration unique de baloxavir marboxil aux doses thérapeutiques, l' $ASC_{0-\infty}$ moyenne estimée du baloxavir était de 9 580 et 4 750 ng.h/mL, et la $C_{\max}$ moyenne estimée était de 95,2 et 62,4 ng/mL respectivement dans les populations asiatiques et non asiatiques.

Après une administration orale unique de 80 mg de baloxavir marboxil, le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale ($T_{\max}$) est d'environ 4 heures à jeun. La biodisponibilité absolue du baloxavir après une prise orale de baloxavir marboxil n'a pas été établie.

Effet de l'alimentation

Dans une étude sur les effets de l'alimentation, après l'administration du baloxavir marboxil à une dose de 40 mg à des volontaires sains, la concentration plasmatique maximale ($C_{\max}$) et l'aire sous la courbe ($ASC_{0-\infty}$) du baloxavir ont diminué de 48 % (moyenne géométrique [CV %] de 67,6 (40,0) vs 130 (24,1) ng/mL) et de 36 % (moyenne géométrique [ET] de 4 540 (38,8) vs 7 090 (19,6) ng.h/mL), respectivement chez des sujets alimentés (avec un repas d'environ 400 à 500 kcal dont 150 kcal de lipides) par rapport à des sujets en conditions de jeûn. La $T_{\max}$ était inchangée en présence de nourriture. Dans les études cliniques il n'y a pas eu de différences cliniquement significatives d'efficacité lorsque le baloxavir était pris avec ou sans nourriture.

Distribution

Dans une étude *in vitro*, la liaison du baloxavir aux protéines sériques humaines, principalement l'albumine, a été comprise entre 92,9 % et 93,9 %. Le volume de distribution apparent du baloxavir pendant la phase d'élimination terminale (V_z/F) après une administration orale unique de baloxavir marboxil a été d'environ 1180 L chez les sujets caucasiens et 647 L chez les sujets japonais. Les estimations des paramètres de PK de population étaient de 260 L pour le volume apparent de distribution périphérique (V_p/F), et de 489 L et 735 L pour le volume apparent de distribution central (V_c/F), respectivement dans les populations asiatiques et non-asiatiques.

Biotransformation

Le baloxavir est principalement métabolisé par l'UGT1A3 formant un glucuronide avec une contribution mineure du CYP3A4 formant un sulfoxyde.

Études sur les interactions médicamenteuses

Sur la base des études d'interactions médicamenteuses *in vitro* et *in vivo*, le baloxavir marboxil et le baloxavir ne devraient pas inhiber les isoenzymes de la famille des CYP ou des UGT ou entraîner une induction significative des isoenzymes de la famille des CYP.

Sur la base des études sur les transporteurs *in vitro* et des études sur les interactions médicamenteuses *in vivo* aucune interaction pharmacocinétique significative n'est attendue entre le baloxavir marboxil ou le baloxavir et les médicaments qui sont des substrats des transporteurs suivants : OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ou MATE2K.

Excrétion

Après une administration orale unique de 40 mg de baloxavir marboxil marqué au ^{14}C , la proportion de la radioactivité totale excrétée dans les fèces représentait 80,1 % de la dose administrée, l'élimination dans les urines représentant 14,7 % (3,3 % et 48,7 % de la dose administrée a été excrétée sous forme de baloxavir dans les urines et les fèces, respectivement).

Élimination

Les analyses de PK de population ont estimé une clairance orale apparente (CL/F) de 5,47 L/h et 11,02 L/h pour le baloxavir, respectivement dans les populations asiatiques et non asiatiques.

La demi-vie d'élimination terminale apparente ($t_{1/2,z}$) du baloxavir après une administration orale unique de baloxavir marboxil est de 79,1, 50,3 et 29,4 heures chez les sujets caucasiens respectivement adultes, adolescents et pédiatriques. Sur la base de l'analyse de pharmacocinétique de population, la clairance orale apparente (CL/F) et le volume de distribution apparent pour le compartiment central (Vc/F) du baloxavir ont augmenté avec le poids corporel sous différents exposants, par conséquent la demi-vie est plus courte chez les patients ayant un poids corporel plus faible (c.-à-d. une $t_{1/2}$ plus courte chez les patients pédiatriques par rapport aux adultes) (voir le Tableau 9 et la sous-rubrique « *Origine ethnique* » ci-dessous).

Tableau 9 Demi-vie du baloxavir selon l'âge et l'origine ethnique

	< 12 ans		≥ 12 ans	
	Non-asiatiques	Asiatiques	Non-asiatiques	Asiatiques
$t_{1/2}$ (h)				
Moyenne (ET)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

Linéarité/Non-linéarité

Après une administration orale unique de baloxavir marboxil, le baloxavir montre une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de doses de 6 mg à 80 mg.

Populations particulières

Poids corporel

Le poids corporel est une covariable, indépendante de l'âge, significative pour la pharmacocinétique du baloxavir sur la base de l'analyse de pharmacocinétique de population. Les recommandations de posologie pour le baloxavir marboxil sont basées sur le poids corporel chez les patients adultes et pédiatriques (voir rubrique 4.2).

Sexe

Une analyse de pharmacocinétique de population n'a pas identifié d'effet cliniquement significatif du sexe sur la pharmacocinétique du baloxavir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base du sexe.

Origine ethnique

Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population, l'origine ethnique est une covariable, indépendante de l'âge, de la clairance orale (CL/F) et du volume de distribution apparent pour le

compartiment central (Vc/F) du baloxavir en plus du poids corporel ; toutefois, aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base de l'origine ethnique.

Âge

Une analyse de pharmacocinétique de population utilisant les concentrations plasmatiques de baloxavir mesurées dans les études cliniques chez des sujets âgés de 1 à 85 ans n'a pas identifié l'âge comme étant une covariable pertinente de la pharmacocinétique du baloxavir. Dans une analyse de PK de population incluant 57 patients pédiatriques âgés de moins de 1 an, l'âge a influencé de manière significative la CL/F du baloxavir ; une demi-vie de maturation de 38,3 semaines a été estimée. Cependant, aucun ajustement posologique du baloxavir marboxil n'est nécessaire sur la base de l'âge.

Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques du baloxavir ont été recueillies chez des patients âgés de 3 semaines à < 12 ans. Le schéma posologique ajusté au poids corporel (2 mg/kg jusqu'à 20 kg et 40 mg pour ≥ 20 kg) fournit des expositions au baloxavir similaires à celles observées chez les adultes à des doses thérapeutiques de baloxavir (40 mg pour les patients adultes pesant < 80 kg et 80 mg pour les patients adultes pesant ≥ 80 kg) dans les populations asiatiques et non asiatiques (voir Tableau 10).

Tableau 10. Paramètres pharmacocinétiques moyens (5^{ème} - 95^{ème} percentile) du baloxavir chez les patients non asiatiques âgés de 3 semaines et plus, recevant une administration orale unique de baloxavir marboxil

Groupe d'âge	Groupe de dose*	N	ASC _{0-inf} (ng.h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C ₇₂ (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
22 à < 28 jours	1 mg/kg**	1	2 640 [ND ; ND]***	66,9 [ND ; ND]	8,71 [ND ; ND]	5 [ND ; ND]	23,4 [ND ; ND]
28 jours à < 3 mois	1 mg/kg**	8	2 580 [864 ; 4 880]	57,1 [37,1 ; 80,4]	9,53 [1,3 ; 20,3]	6,5 [2 ; 13]	25,2 [13 ; 32,8]
3 mois à < 1 an	2 mg/kg	37	5 670 [1 800 ; 11 900]	144 [48,8 ; 294]	18,4 [4,43 ; 41,5]	5,09 [2 ; 13]	22,9 [15,5 ; 30,3]
1 à < 2 ans	2 mg/kg	8	3 260 [1 670 ; 5 970]	95,5 [33,1 ; 215]	10,0 [2,02 ; 14,2]	3,56 [1,5 ; 7]	23 [11,6 ; 38,8]
2 à <12 ans	2 mg/kg	32	4 490 [765 ; 9 070]	116 [21,4 ; 272]	15,0 [3,06 ; 32,2]	3,94 [1,5 ; 7,5]	24,2 [17,4 ; 35,3]
	40 mg	64	4 650 [1 770 ; 9 130]	87,1 [31,1 ; 147]	19,1 [7,36 ; 39,2]	5,51 [2,5 ; 10,5]	33,8 [21,7 ; 52,4]
12 à <18 ans	40 mg	44	3 520 [1 230 ; 7 470]	52,7 [17,5 ; 94,3]	15,5 [5,76 ; 31,2]	4,32 [1,5 ; 7,5]	42,9 [32 ; 69]
	80 mg	13	6 600 [2 730 ; 11 600]	83,7 [43,9 ; 147]	29,6 [12,1 ; 51,7]	5,19 [1 ; 13]	50,7 [34,2 ;64,5]

Groupe d'âge	Groupe de dose*	N	ASC _{0-inf} (ng.h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C ₇₂ (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
18 ans et plus	40 mg	310	3 470 [1 440 ; 6 350]	47,4 [20,6 ; 86,2]	15,4 [6,36 ; 27,8]	4,67 [1,5 ; 10]	47,7 [31,2 ; 67,5]
	80 mg	338	5 880 [2 270 ; 11 200]	73,4 [27,5 ; 141]	26,2 [10,7 ; 49,4]	5,19 [2 ; 11]	52,8 [33,6 ; 76,2]

* Les groupes de dose sont basés sur le poids corporel : < 20 kg : 2 mg/kg ; ≥ 20 kg à < 80 kg : 40 mg ; ≥ 80 kg : 80 mg

** Pour les catégories d'âge sans observation pharmacocinétique, à la dose recommandée de baloxavir marboxil, la modélisation de pharmacocinétique de population prédit qu'une dose de 2 mg/kg chez les enfants âgés de 22 jours à 3 mois entraîne une exposition similaire à celle des adultes et des enfants plus âgés.

*** ND : non disponible

La pharmacocinétique du baloxavir chez les patients pédiatriques âgés de moins de 3 semaines n'a pas été établie.

Sujet âgé

Les données pharmacocinétiques recueillies chez les 181 patients âgés de ≥ 65 ans montrent que l'exposition au baloxavir dans le plasma est similaire à celle des patients âgés de ≥ 12 à 64 ans.

Insuffisance hépatique

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du baloxavir n'a été observée chez les patients avec une insuffisance hépatique légère ou modérée (score Child-Pugh A et B) par rapport aux témoins sains avec une fonction hépatique normale.

La pharmacocinétique n'a pas été évaluée chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du baloxavir marboxil ou du baloxavir n'ont pas été évalués. L'insuffisance rénale ne devrait pas modifier l'élimination du baloxavir marboxil ou du baloxavir.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité aiguë et en doses répétées, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une augmentation du Taux de Prothrombine (TP) et du Temps de Céphaline Activé (TCA) a été observée chez les rats exposés à des niveaux au moins équivalents à l'exposition chez l'homme sur la base de l'ASC_{0-24h} (Aire Sous la Courbe), dans des conditions expérimentales spécifiques, i.e. lorsque les rats étaient à jeun et lorsque leur nourriture était passée à l'autoclave ou traitée par des radiations, entraînant des conditions de carence/déficit en vitamine K. Ces effets n'ont pas été observés chez le singe lors d'études de durées allant jusqu'à 4 semaines à une dose maximale équivalant à 8 fois l'exposition chez l'humain sur la base de l'ASC_{0-24h}. Ces effets sont considérés comme ayant une pertinence clinique limitée.

Aucune étude de carcinogénèse n'a été réalisée avec le baloxavir marboxil.

La prodrogue baloxavir marboxil et sa forme active, le baloxavir, n'ont pas été considérées comme génotoxiques car elles ont donné des résultats négatifs lors des tests de mutation bactérienne inverse et des tests du micronoyau sur des cultures cellulaires de mammifères et car le baloxavir marboxil a donné des résultats négatifs dans un test du micronoyau *in vivo* chez le rongeur.

Le baloxavir marboxil n'a pas eu d'effets sur la fertilité en cas d'administration orale à des rats mâles et femelles à des doses entraînant une exposition correspondant à 5 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC_{0-24 h}.

Le baloxavir marboxil n'a pas entraîné de malformations chez le rat ou le lapin.

L'étude de développement embryo-fœtal chez des rats recevant des doses orales quotidiennes de baloxavir marboxil entre le jour 6 et le jour 17 de la gestation n'a montré aucun signe de toxicité maternelle ou fœtale jusqu'à la dose la plus élevée étudiée entraînant une exposition correspondant à 5 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC_{0-24 h}.

Chez le lapin, une dose entraînant une exposition correspondant à 14 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC_{0-24 h} après administration de la DMRH a entraîné une toxicité maternelle à l'origine d'avortements spontanés et une incidence significativement plus élevée de fœtus avec des variations squelettiques (côte cervicale). Les variations squelettiques se sont résorbées au cours du processus de croissance des vertèbres cervicales adjacentes. Une dose entraînant une exposition correspondant à 6 fois l'exposition humaine basée sur l'ASC_{0-24 h} chez le lapin n'a pas entraîné d'effets indésirables.

L'étude pré- et postnatale chez le rat n'a pas montré d'effets indésirables liés au baloxavir marboxil chez les mères et les petits jusqu'à la dose la plus élevée étudiée entraînant une exposition correspondant à 5 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC_{0-24 h}.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre (E551)
Hypromellose (E464)
Maltitol (E965)
Mannitol (E421)
Povidone (K25) (E1201)
Chlorure de sodium
Arôme de fraise (contenant du propylène glycol)
Sucralose (E955)
Talc (E553b)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Xofluza 10 mg, 30 mg et 40 mg, granulés sont présentés en sachet laminé (polyéthylène téréphtalate/aluminium/polyéthylène) dans des boîtes.
Chaque boîte contient 1 sachet (30 mg ou 40 mg) ou 2 sachets (10 mg).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Éviter le contact avec la peau.

Xofluza granulés en sachet doit être pris/administré immédiatement après mélange avec de l'eau potable.

Préparation de la suspension buvable, 2 mg/mL (pour les patients pesant < 9 kg)

La préparation et l'administration doivent être effectuées par le professionnel de santé.

Pour la préparation et l'administration, il est préférable d'utiliser un flacon en verre (par ex. de 50 mL), un adaptateur pour flacon approprié et une seringue.

1. Pour la dose de 2 mg/kg, utilisez uniquement les granulés en sachet de 40 mg.
2. Tapotez le sachet pour vous assurer que les granulés se trouvent d'un seul côté du sachet.
3. Ouvrez le sachet et ajoutez les granulés dans le flacon. Tapotez le sachet pour vous assurer que tous les granulés sont sortis du sachet.
4. Mélangez les granulés avec un volume mesuré de 18,5 mL d'eau potable.
5. N'agitez pas le flacon.
6. Remuez doucement la suspension pour vous assurer que les granulés sont en suspension de manière uniforme.
7. Mesurez le volume correct de suspension à l'aide d'une seringue orale (administration orale) ou d'une seringue entérale (administration entérale) et administrez immédiatement. 1 mL par kg (de poids corporel) de suspension doit être administré, par ex. un enfant pesant 8 kg doit recevoir 8 mL de suspension. Jetez la suspension si elle n'est pas utilisée dans les 10 heures suivant la reconstitution.

Une fois la suspension préparée pour l'administration et le volume correct administré, elle ne peut plus être utilisée. La suspension restante doit être éliminée conformément à la réglementation en vigueur.

Préparation des granulés (pour les patients pesant ≥ 9 kg)

La préparation et l'administration doivent être effectuées par le patient ou son aidant.

1. Tapotez le sachet pour vous assurer que les granulés se trouvent d'un seul côté du sachet. Deux sachets peuvent être nécessaires selon la dose (voir Tableau 1).
 - 1a. Pour une dose de 20 mg, utilisez deux sachets de 10 mg comme indiqué ci-dessous. Administrez les sachets ensemble.
 - 1b. Pour une dose de 80 mg, utilisez deux sachets de 40 mg. Administrez les sachets séparément. Suivez les étapes 2 à 8 pour prendre le premier sachet, puis répétez les étapes 2 à 8 pour prendre le second sachet.
2. Ouvrez le(s) sachet(s) et ajoutez les granulés dans un petit gobelet contenant une petite quantité d'eau potable (c'est-à-dire 1 cuillère à soupe, environ 15 à 20 mL).
3. Tapotez le(s) sachet(s) pour vous assurer que tous les granulés sont sortis du(des) sachet(s).
4. Remuez doucement le gobelet pendant 1 minute ou jusqu'à ce que les granulés soient complètement dispersés.
5. Buvez immédiatement.
6. Remplissez à nouveau le gobelet avec environ 15 à 20 mL d'eau potable et remuez pour récupérer les granulés restants.
7. Buvez immédiatement.
8. Répétez les étapes 6 et 7 une fois de plus s'il reste des granulés dans le gobelet.

Se référer aux instructions d'utilisation incluses dans la boîte pour des détails complets sur la préparation et l'administration de Xofluza granulés en sachet.

Vérifiez les instructions du fabricant pour la taille et les dimensions de la sonde d'alimentation entérale.

Pour l'administration par sonde d'alimentation entérale, prélevez les granulés mélangés à de l'eau avec une seringue entérale. Rincez avec 1 mL d'eau avant et après l'administration entérale.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 7 janvier 2021
Date du dernier renouvellement : 17 novembre 2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xofluza 20 mg comprimé pelliculé
baloxavir marboxil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de baloxavir marboxil.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

2 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale
Prendre les deux comprimés en une seule prise

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1500/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

xofluza 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xofluza 20 mg comprimé pelliculé
baloxavir marboxil

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xofluza 40 mg comprimé pelliculé
baloxavir marboxil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de baloxavir marboxil.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

2 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale
Prendre les deux comprimés en une seule prise

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1500/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

xofluza 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xofluza 40 mg comprimé pelliculé
baloxavir marboxil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de baloxavir marboxil.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1500/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

xofluza 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xofluza 40 mg comprimé pelliculé
baloxavir marboxil

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xofluza 80 mg comprimé pelliculé
baloxavir marboxil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg de baloxavir marboxil.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1500/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

xofluza 80 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xofluza 80 mg comprimé pelliculé
baloxavir marboxil

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xofluza 2 mg/mL granulés pour suspension buvable
baloxavir marboxil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 flacon contient 40 mg de baloxavir marboxil.
Chaque mL de suspension buvable contient 2 mg de baloxavir marboxil.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du sodium et du maltitol
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés pour suspension buvable
1 flacon
Contient également : 1 gobelet doseur, 1 adaptateur pour flacon, 2 seringues pour administration orale (3 mL et 10 mL).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale ou entérale après reconstitution

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Éviter le contact avec la peau.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Maintenir le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Après reconstitution : Ne pas agiter. A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C et à utiliser dans les 10 heures.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter la suspension si elle n'est pas administrée dans les 10 heures suivant la reconstitution.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1500/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

xofluza 2 mg/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xofluza 2 mg/mL granulés pour suspension buvable
baloxavir marboxil

2. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale ou entérale après reconstitution

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Jeter après (hh:min)

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Contient 40 mg de baloxavir marboxil

6. AUTRE

Maintenir le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Après reconstitution : Ne pas agiter. A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C et à utiliser dans les 10 heures

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xofluza 10 mg granulés en sachet
baloxavir marboxil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 sachet contient 10 mg de baloxavir marboxil.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du maltitol
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés en sachet
2 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale ou entérale après mélange avec de l'eau

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Eviter le contact des granulés (et la suspension après mise en suspension) avec la peau.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1500/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

xofluza 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

SACHET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Xofluza 10 mg granulés en sachet
baloxavir marboxil
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xofluza 30 mg granulés en sachet
baloxavir marboxil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 sachet contient 30 mg de baloxavir marboxil.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du maltitol
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés en sachet
1 sachet

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale ou entérale après mélange avec de l'eau

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Eviter le contact des granulés (et la suspension après mise en suspension) avec la peau.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1500/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

xofluza 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

SACHET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Xofluza 30 mg granulés en sachet
baloxavir marboxil
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xofluza 40 mg granulés en sachet
baloxavir marboxil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 sachet contient 40 mg de baloxavir marboxil.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du sodium et du maltitol
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés en sachet
1 sachet

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale ou entérale après mélange avec de l'eau

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Eviter le contact des granulés (et la suspension après mise en suspension) avec la peau.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1500/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

xofluza 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

SACHET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Xofluza 40 mg granulés en sachet
baloxavir marboxil
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Xofluza 20 mg comprimé pelliculé

Xofluza 40 mg comprimé pelliculé

baloxavir marboxil

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Xofluza et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xofluza
3. Comment prendre Xofluza
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Xofluza
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xofluza et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Xofluza

Xofluza contient la substance active baloxavir marboxil. Il s'agit d'un type de médicament antiviral appelé « inhibiteur de l'endonucléase dépendante de la coiffe ».

Xofluza est utilisé pour le traitement et la prévention de la grippe. Ce médicament empêche le virus de la grippe de se propager dans l'organisme et aide à réduire la durée des symptômes.

Dans quels cas Xofluza est-il utilisé

- Xofluza est utilisé pour traiter la grippe chez les patients âgés de 3 semaines et plus qui présentent des symptômes grippaux depuis moins de 48 heures.
- Xofluza est utilisé pour prévenir la grippe chez les personnes âgées de 3 semaines et plus qui ont été en contact étroit avec une personne infectée ou suspectée d'être infectée par la grippe.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xofluza ?

Ne prenez jamais Xofluza

- si vous êtes allergique au baloxavir marboxil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Xofluza.

Nourrissons et enfants

Ne donnez pas ce médicament à des enfants âgés de moins de 3 semaines car les effets de Xofluza dans ce groupe d'âge ne sont pas connus.

Autres médicaments et Xofluza

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ne prenez jamais Xofluza en même temps que :

- des laxatifs, des antiacides ou des compléments oraux contenant du fer, du zinc, du sélénium, du calcium ou du magnésium.

Les médicaments mentionnés ci-dessus peuvent diminuer l'effet de Xofluza.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Xofluza. Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Xofluza n'a pas d'effet attendu sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Xofluza contient du lactose

Xofluza contient du lactose (un type de sucre). Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Xofluza contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Xofluza

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quand prendre Xofluza ?

Pour le traitement de la grippe, prenez Xofluza en une dose unique, le plus tôt possible, dans les 48 heures suivant le début de vos symptômes grippaux.

Pour la prévention de la grippe, prenez Xofluza en une dose unique, le plus tôt possible, dans les 48 heures suivant l'exposition à une personne infectée.

Quelle quantité de Xofluza prendre

La dose de Xofluza est adaptée en fonction de votre poids. Votre médecin ou pharmacien vous dira quelle quantité prendre.

Votre poids	Dose de Xofluza
< 20 kg	Se référer à la notice de Xofluza granulés pour suspension buvable.
≥ 20 kg à < 80 kg	Dose unique de 40 mg prise en - 2 comprimés de 20 mg
80 kg et plus	Dose unique de 80 mg prise en - 2 comprimés de 40 mg

Xofluza peut être pris avec ou sans aliment (c'est-à-dire soit à jeun soit après avoir mangé). Avalez tous les comprimés avec de l'eau.

Si vous avez pris plus de Xofluza que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement plus de ce médicament que vous n'auriez dû, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Xofluza

Si vous oubliez de prendre une partie ou toute votre dose, prenez-la dès que possible.

Pour le traitement de la grippe, Xofluza doit être pris dans les 48 heures suivant le début de vos symptômes grippaux.

Pour la prévention de la grippe, Xofluza doit être pris dans les 48 heures suivant un contact étroit avec une personne atteinte ou suspectée d'avoir la grippe.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Adultes, adolescents et enfants

Consultez votre médecin immédiatement si vous observez l'un des effets indésirables graves suivants :

- Une réaction allergique grave (anaphylaxie), avec des signes tels qu'un gonflement du visage ou de la peau, des éruptions cutanées avec démangeaisons, une baisse de la tension artérielle et des difficultés à respirer.

La fréquence de ces effets indésirables ne peut être estimée à partir des données disponibles.

Autres effets indésirables possibles :

Les effets indésirables suivants sont **fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Diarrhée et vomissements

L'effet indésirable suivant est **peu fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- Eruption cutanée avec démangeaisons

L'effet indésirable suivant est rapporté avec une **fréquence indéterminée** (qui ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Colite ischémique (inflammation du côlon causée par un ralentissement de la circulation sanguine)

Enfants (de 3 semaines à < 12 ans)

Les effets indésirables suivants sont **fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Diarrhée, éruption cutanée et vomissements

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité d'emploi du médicament.

5. Comment conserver Xofluza

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de condition particulière de conservation concernant la température.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xofluza

- La substance active est le baloxavir marboxil.
- Chaque comprimé pelliculé de 20 mg contient 20 mg de baloxavir marboxil. Chaque comprimé pelliculé de 40 mg contient 40 mg de baloxavir marboxil.
- Les autres composants sont : lactose monohydraté (voir rubrique 2 « Xofluza contient du lactose »), croscarmellose sodique ((E468) (voir rubrique 2 « Xofluza contient du sodium »)), povidone (K25) (E1201), cellulose microcristalline (E460), fumarate de stéaryle sodique dans le noyau du comprimé, et hypromellose (E464), talc (E553b), dioxyde de titane (E171) dans le pelliculage du comprimé.

Comment se présente Xofluza et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Xofluza 20 mg sont des comprimés pelliculés oblongs, blancs à jaune clair, gravés «  772 » sur une face et « 20 » sur l'autre face.

Xofluza 20 mg, comprimé pelliculé se présente en plaquette de 2 comprimés.

Les comprimés de Xofluza 40 mg sont des comprimés pelliculés oblongs, blancs à jaune clair, gravés « BXM40 » sur une face.

Xofluza 40 mg, comprimé pelliculé se présente en plaquette de 2 comprimés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel. : +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tél. : +370 5 2546799

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

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

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

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tél. : + 372 - 6 177 380

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

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

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

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

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tél. : +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél. : +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tél. : + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tél. : +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tél. : +39 - 039 2471

România

Roche România S.R.L.

Tél. : +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tél. : +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tél. : +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tél. : +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tél. : +46 (0) 8 726 1200

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>

Notice : Information du patient

Xofluza 40 mg comprimé pelliculé

Xofluza 80 mg comprimé pelliculé

baloxavir marboxil

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Xofluza et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xofluza
3. Comment prendre Xofluza
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Xofluza
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xofluza et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Xofluza

Xofluza contient la substance active baloxavir marboxil. Il s'agit d'un type de médicament antiviral appelé « inhibiteur de l'endonucléase dépendante de la coiffe ».

Xofluza est utilisé pour le traitement et la prévention de la grippe. Ce médicament empêche le virus de la grippe de se propager dans l'organisme et aide à réduire la durée des symptômes.

Dans quels cas Xofluza est-il utilisé

- Xofluza est utilisé pour traiter la grippe chez les patients âgés de 3 semaines et plus qui présentent des symptômes grippaux depuis moins de 48 heures.
- Xofluza est utilisé pour prévenir la grippe chez les personnes âgées de 3 semaines et plus qui ont été en contact étroit avec une personne infectée ou suspectée d'être infectée par la grippe.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xofluza

Ne prenez jamais Xofluza

- si vous êtes allergique au baloxavir marboxil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Xofluza.

Nourrissons et enfants

Ne donnez pas ce médicament à des enfants âgés de moins de 3 semaines car les effets de Xofluza dans ce groupe d'âge ne sont pas connus.

Autres médicaments et Xofluza

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ne prenez jamais Xofluza en même temps que :

- des laxatifs, des antiacides ou des compléments oraux contenant du fer, du zinc, du sélénium, du calcium ou du magnésium

Les médicaments mentionnés ci-dessus peuvent diminuer l'effet de Xofluza.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Xofluza. Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Xofluza n'a pas d'effet attendu sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Xofluza contient du lactose

Xofluza contient du lactose (un type de sucre). Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Xofluza contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Xofluza

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quand prendre Xofluza

Pour le traitement de la grippe, prenez Xofluza en une dose unique, le plus tôt possible, dans les 48 heures suivant le début de vos symptômes grippaux.

Pour la prévention de la grippe, prenez Xofluza en une dose unique, le plus tôt possible, dans les 48 heures suivant l'exposition à une personne infectée.

Quelle quantité de Xofluza prendre

La dose de Xofluza est adaptée en fonction de votre poids. Votre médecin ou pharmacien vous dira quelle quantité prendre.

Votre poids	Dose de Xofluza
< 20 kg	Se référer à la notice de Xofluza granulés pour suspension buvable.
≥ 20 kg à < 80 kg	Dose unique de 40 mg prise en - 1 comprimé de 40 mg
80 kg et plus	Dose unique de 80 mg prise en - 1 comprimé de 80 mg

Xofluza peut être pris avec ou sans aliment (c'est-à-dire soit à jeun soit après avoir mangé). Avalez le comprimé avec de l'eau.

Si vous avez pris plus de Xofluza que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement plus de ce médicament que vous n'auriez dû, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Xofluza

Si vous oubliez de prendre votre dose, prenez-la dès que possible.

Pour le traitement de la grippe, Xofluza doit être pris dans les 48 heures suivant le début de vos symptômes grippaux.

Pour la prévention de la grippe, Xofluza doit être pris dans les 48 heures suivant un contact étroit avec une personne atteinte ou suspectée d'avoir la grippe.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Adultes, adolescents et enfants

Consultez votre médecin immédiatement si vous observez l'un des effets indésirables graves suivants :

- Une réaction allergique grave (anaphylaxie), avec des signes tels qu'un gonflement du visage ou de la peau, des éruptions cutanées avec démangeaisons, une baisse de la tension artérielle et des difficultés à respirer.

La fréquence de ces effets indésirables ne peut être estimée à partir des données disponibles.

Autres effets indésirables possibles :

Les effets indésirables suivants sont **fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Diarrhée et vomissements

L'effet indésirable suivant est **peu fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- Éruption cutanée avec démangeaisons

L'effet indésirable suivant est rapporté avec une **fréquence indéterminée** (qui ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Colite ischémique (inflammation du côlon causée par un ralentissement de la circulation sanguine)

Enfants (de 3 semaines à < 12 ans)

Les effets indésirables suivants sont **fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Diarrhée, éruption cutanée et vomissements

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité d'emploi du médicament.

5. Comment conserver Xofluza

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de condition particulière de conservation concernant la température.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xofluza

- La substance active est le baloxavir marboxil.
- Chaque comprimé pelliculé de 40 mg contient 40 mg de baloxavir marboxil. Chaque comprimé pelliculé de 80 mg contient 80 mg de baloxavir marboxil.
- Les autres composants sont : lactose monohydraté (voir rubrique 2 « Xofluza contient du lactose »), croscarmellose sodique ((E468) (voir rubrique 2 « Xofluza contient du sodium »)), povidone (K25) (E1201), cellulose microcristalline (E460), fumarate de stéaryl sodique dans le noyau du comprimé, et hypromellose (E464), talc (E553b), dioxyde de titane (E171) dans le pelliculage du comprimé.

Comment se présente Xofluza et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Xofluza 40 mg sont des comprimés pelliculés oblongs, blancs à jaune clair, gravés « BXM40 » sur une face.

Xofluza 40 mg, comprimé pelliculé se présente en plaquette de 1 comprimé.

Les comprimés de Xofluza 80 mg sont des comprimés pelliculés oblongs, blancs à jaune clair, gravés « BXM80 » sur une face.

Xofluza 80 mg, comprimé pelliculé se présente en plaquette de 1 comprimé.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel. : +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tél. : +370 5 2546799

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

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

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

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tél. : + 372 - 6 177 380

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

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

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

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

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tél. : +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél. : +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tél. : + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tél. : +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tél. : +39 - 039 2471

România

Roche România S.R.L.

Tél. : +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tél. : +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tél. : +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tél. : +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tél. : +46 (0) 8 726 1200

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>

Notice : Information du patient

Xofluza 2 mg/mL granulés pour suspension buvable baloxavir marboxil

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Les informations contenues dans cette notice vous sont destinées, ou sont destinées à la personne dont vous vous occupez - mais dans la notice, nous employons le terme " vous ".
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Xofluza et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xofluza
3. Comment prendre Xofluza
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Xofluza
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xofluza et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Xofluza

Xofluza contient la substance active baloxavir marboxil. Il s'agit d'un type de médicament antiviral appelé « inhibiteur de l'endonucléase dépendante de la coiffe ».

Xofluza est utilisé pour le traitement et la prévention de la grippe. Ce médicament empêche le virus de la grippe de se propager dans l'organisme et aide à réduire la durée des symptômes.

Dans quels cas Xofluza est-il utilisé

- Xofluza est utilisé pour traiter la grippe chez les patients âgés de 3 semaines et plus qui présentent des symptômes grippaux depuis moins de 48 heures.
- Xofluza est utilisé pour prévenir la grippe chez les personnes âgées de 3 semaines et plus qui ont été en contact étroit avec une personne infectée ou suspectée d'être infectée par la grippe.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xofluza

Ne prenez jamais Xofluza

- si vous êtes allergique au baloxavir marboxil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Xofluza.

Nourrissons et enfants

Ne donnez pas ce médicament à des enfants âgés de moins de 3 semaines car les effets de Xofluza dans ce groupe d'âge ne sont pas connus.

Autres médicaments et Xofluza

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ne prenez jamais Xofluza en même temps que :

- des laxatifs, des antiacides ou des compléments oraux contenant du fer, du zinc, du sélénium, du calcium ou du magnésium

Les médicaments mentionnés ci-dessus peuvent diminuer l'effet de Xofluza.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Xofluza. Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Xofluza n'a pas d'effet attendu sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Xofluza contient du sodium

Ce médicament contient 23,6 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/de table) dans chaque 20 mL de suspension buvable. Cela équivaut à 1,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé en sodium pour un adulte.

Xofluza contient du maltitol

Ce médicament contient 700 mg de maltitol dans chaque 20 mL de suspension buvable. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Xofluza

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Eviter le contact avec la peau.

Quand prendre Xofluza

Pour le traitement de la grippe, prenez Xofluza en une dose unique, le plus tôt possible, dans les 48 heures suivant le début de vos symptômes grippaux.

Pour la prévention de la grippe, prenez Xofluza en une dose unique, le plus tôt possible, dans les 48 heures suivant l'exposition à une personne infectée.

Quelle quantité de Xofluza prendre

La dose de Xofluza est adaptée en fonction de votre poids. Votre médecin ou pharmacien vous dira quelle quantité prendre.

Poids corporel du patient	Volume de suspension buvable après reconstitution
Jusqu'à 20 kg	1 mL par kg de poids corporel
de 20 kg à < 80 kg	20 mL (utilisation d'un flacon)
80 kg et plus	40 mL (utilisation de 2 flacons)

Xofluza peut être pris avec ou sans aliment (c'est-à-dire soit à jeun soit après avoir mangé). Les granulés pour suspension buvable ainsi que la suspension buvable reconstituée ne doivent pas être mélangés à des aliments. Tout mélange en dehors des recommandations est de la responsabilité du professionnel de santé ou de l'utilisateur.

Xofluza peut être administré par une sonde d'alimentation. Suivez les instructions de votre médecin et/ou de votre pharmacien pour l'administration de Xofluza par sonde d'alimentation.

Si vous avez pris plus de Xofluza que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement plus de ce médicament que vous n'auriez dû, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Xofluza

Si vous oubliez de prendre une partie ou toute la dose, prenez-la dès que possible. Si les granulés sont déjà reconstitués, prendre la dose dans les 10 heures suivant la préparation de la suspension reconstituée.

Pour le traitement de la grippe, Xofluza doit être pris dans les 48 heures suivant le début de vos symptômes grippaux.

Pour la prévention de la grippe, Xofluza doit être pris dans les 48 heures suivant un contact étroit avec une personne atteinte ou suspectée d'avoir la grippe.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Adultes, adolescents et enfants

Consultez votre médecin immédiatement si vous observez l'un des effets indésirables graves suivants :

- Une réaction allergique grave (anaphylaxie), avec des signes tels qu'un gonflement du visage ou de la peau, des éruptions cutanées avec démangeaisons, une baisse de la tension artérielle et des difficultés à respirer.

La fréquence de ces effets indésirables ne peut être estimée à partir des données disponibles.

Autres effets indésirables possibles :

Les effets indésirables suivants sont **fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Diarrhée et vomissements

L'effet indésirable suivant est **peu fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- Eruption cutanée avec démangeaisons

L'effet indésirable suivant est rapporté avec une **fréquence indéterminée** (qui ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Colite ischémique (inflammation du côlon causée par un ralentissement de la circulation sanguine)

Enfants (de 3 semaines à < 12 ans)

Les effets indésirables suivants sont **fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Diarrhée, éruption cutanée et vomissements

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité d'emploi du médicament.

5. Comment conserver Xofluza

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Avant la reconstitution : Maintenir le flacon soigneusement fermé afin de le protéger de l'humidité.

Après la reconstitution : Conserver à une température ne dépassant pas 30°C et utiliser dans les 10 heures.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xofluza

- La substance active est le baloxavir marboxil.
- Chaque flacon de granulés pour suspension buvable contient 40 mg de baloxavir marboxil.
- Les autres ingrédients sont : silice colloïdale anhydre (E551), hypromellose (E464), maltitol ((E965) (voir rubrique 2 « Xofluza contient du maltitol »)), mannitol (E421), povidone (K25)

(E1201), chlorure de sodium (voir rubrique 2 « Xofluza contient du sodium »), arôme de fraise (contenant du propylène glycol), sucralose (E955) et talc (E553b).

Comment se présente Xofluza et contenu de l’emballage extérieur

- Les granulés de Xofluza sont de couleur blanche à jaune clair.
- Les granulés de Xofluza 2 mg/mL pour suspension buvable sont conditionnés dans un flacon brun avec un bouchon à vis blanc muni d'une sécurité enfants, contenant 40 mg de granulés à mélanger avec 20 mL d'eau potable.
- Chaque boîte contient 1 flacon, 1 adaptateur pour flacon (pour aider à prélever la suspension buvable Xofluza reconstituée dans la seringue), 1 gobelet doseur (pour mesurer 20 mL d'eau potable), 1 seringue pour administration orale de 3 mL et 1 seringue pour administration orale de 10 mL (pour administrer la quantité correcte de médicament par la bouche). Chaque seringue pour administration orale comporte des repères en millilitres (mL) (voir les illustrations dans *les instructions d'utilisation*).

Pour plus de détails sur la préparation de la suspension buvable et sur la façon de mesurer, de prendre ou d'administrer le médicament, lisez les instructions d'utilisation.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel. : +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tél. : +370 5 2546799

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

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

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

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

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

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tél. : + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél. : +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tél. : + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tél. : +353 (0) 1 469 0700

Ísland

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

Italia

Roche S.p.A.
Tél. : +39 - 039 2471

Österreich

Roche Austria GmbH
Tél. : +43 (0) 1 27739

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Roche AB
Tél. : +46 (0) 8 726 1200

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>

Instructions d'utilisation

Xofluza 2 mg/mL granulés pour suspension buvable

baloxavir marboxil



Lisez l'intégralité de ces instructions d'utilisation avant de mélanger (reconstituer) et/ou d'administrer Xofluza.

Demandez à votre médecin et/ou à votre pharmacien de vous montrer comment utiliser Xofluza.

Les informations contenues dans ces instructions d'utilisation vous sont destinées ou sont destinées à la personne dont vous vous occupez, mais dans ces instructions d'utilisation, nous disons simplement " vous ".

Conservation

- Avant la reconstitution : Gardez le flacon soigneusement fermé afin de le protéger de l'humidité.
- Après la reconstitution : A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Utiliser dans les 10 heures suivant la reconstitution.
- Si Xofluza a été exposé à des températures supérieures à celles recommandées, il doit être jeté (voir *étape 15*).
- Toujours tenir Xofluza hors de la vue et de la portée des enfants.

Informations importantes

- Lavez-vous les mains avant et après avoir manipulé Xofluza.
- Si vous avez de la suspension de Xofluza sur votre peau, ou sur toute surface, lavez avec du savon et de l'eau.
- Vérifiez la date de péremption et si le produit est endommagé avant de l'utiliser.
- Si vous avez reçu Xofluza sous forme de suspension, vérifiez la durée depuis laquelle le produit est reconstitué. Il doit être utilisé immédiatement ou dans les 10 heures suivant le mélange.
- Xofluza peut être administré par une sonde d'alimentation. Suivez les instructions de votre médecin ou de votre pharmacien pour administrer Xofluza par une sonde d'alimentation.

× **Ne secouez pas** Xofluza.

Administration de Xofluza

- La dose de Xofluza à administrer est différente en fonction du poids du patient.
 - Reportez-vous au tableau de *l'étape 17* pour connaître la dose correcte.
 - Si vous n'êtes toujours pas sûr, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.
 - La suspension buvable de Xofluza se prend en une seule dose unique.
 - **Administrez Xofluza immédiatement après l'avoir mélangé.**
 - Si une utilisation immédiate n'est pas possible, utiliser dans les 10 heures suivant le mélange.
 - Tout reste de produit non utilisé doit être jeté après administration.
- × **Ne réutilisez pas** la suspension buvable Xofluza pour une autre personne.

ETAPE 1: AVANT QUE VOUS COMMENCIEZ

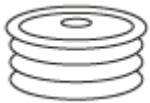
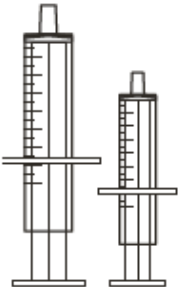
Vérifiez la présentation de votre médicament

1. Vérifiez si Xofluza a déjà été mélangé par le pharmacien.
2. Vérifiez la date de péremption et si le produit est endommagé avant son utilisation.

Conditions de conservation

- Granulés pour suspension buvable (avant la reconstitution avec de l'eau) :
 - ✗. Gardez le flacon soigneusement fermé afin de le protéger de l'humidité.
- Suspension buvable reconstituée. Utiliser immédiatement après la reconstitution avec de l'eau potable. Si l'utilisation immédiate n'est pas possible, le produit reconstitué peut être conservé jusqu'à 10 heures (à une température en dépassant pas 30°C).
- Toujours tenir Xofluza hors de la vue et de la portée des enfants.

Vérifiez le contenu de la boîte

	1 flacon de Xofluza
	1 gobelet doseur
	1 adaptateur pour flacon
	2 seringues pour administration orale : 3 mL et 10 mL

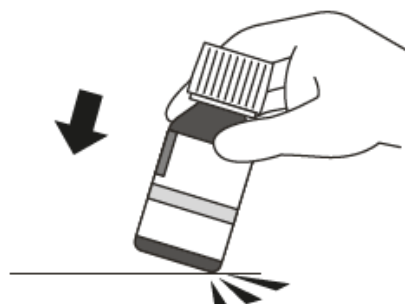
✗ **Ne pas utiliser** le produit si les éléments fournis sont perdus ou endommagés.

ETAPE 2: PREPARATION DE LA SUSPENSION BUVABLE XOFLUZA

3. Si le médicament a été préparé par votre pharmacien et que le flacon contient un liquide, poursuivez la lecture à partir de l'ÉTAPE 3 : ADMINISTRATION. Sinon, continuez la lecture.
4. Lavez-vous les mains avant et après la manipulation de Xofluza.

Détachez les granulés et ouvrir le flacon

5. Tapotez doucement le fond du flacon contre une surface dure pour détacher les granulés de Xofluza.



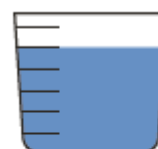
6. Pour ouvrir le flacon, poussez vers le bas et tournez le bouchon en suivant le sens indiqué par la flèche
 - Gardez le bouchon pour la suite, il sera nécessaire de remuer la suspension.



Ajoutez 20 mL d'eau potable aux granulés

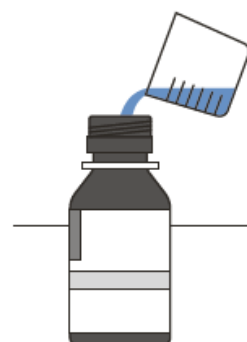
× **N'ajoutez pas** d'eau si votre flacon contient une suspension et a déjà été mélangé par votre pharmacien.

7. Rincez le gobelet doseur (fourni) avant de l'utiliser.
8. Versez 20 mL d'eau potable à température ambiante dans le gobelet doseur. Vérifiez que vous avez exactement 20 mL dans le gobelet.



20 ml

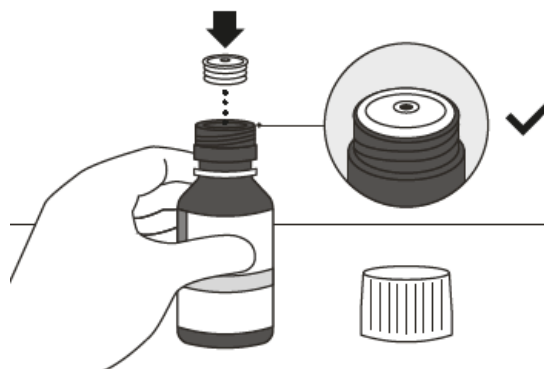
9. Versez l'eau dans le flacon.



× **N'utilisez pas** d'aliments ou de liquides autres que l'eau potable pour mélanger Xofluza suspension buvable.

Insérez l'adaptateur pour flacon

10. Tenez le flacon d'une main sur la table.
11. Insérez l'adaptateur pour flacon dans le col du flacon et poussez-le vers le bas.
 - L'adaptateur pour flacon doit être complètement plaqué contre le bord du flacon.

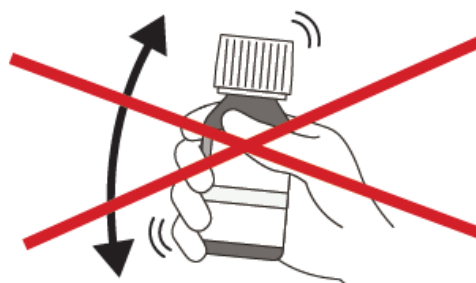


12. Revissez fermement le bouchon sur le flacon.

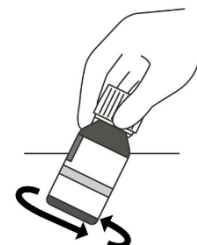


Ne secouez pas le flacon.

L'agitation crée de la mousse et peut entraîner l'administration d'une mauvaise dose.



13. Saisissez le flacon par le bouchon et faites-le tourner lentement pendant 1 minute.



14. Conservez Xofluza à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) et utilisez la suspension buvable immédiatement après l'avoir mélangé. Si une utilisation immédiate n'est pas possible, utiliser dans les 10 heures suivant la préparation.

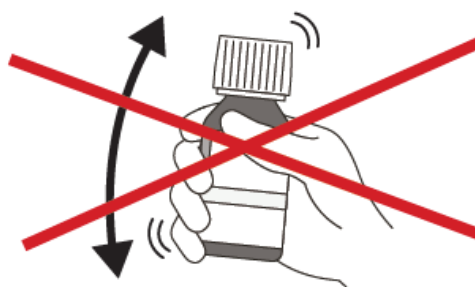
ETAPE 3: PREPARATION DE LA DOSE DE XOFLUZA

15. Assurez-vous que Xofluza a été conservé à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) et que la suspension buvable a été préparée au cours des 10 dernières heures. Dans le cas contraire, ne l'utilisez pas et contactez votre médecin ou votre pharmacien.

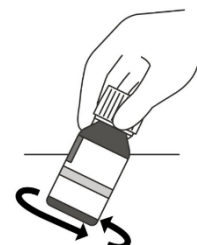


Ne secouez pas le flacon.

L'agitation crée de la mousse et peut entraîner l'administration d'une mauvaise dose.



16. Saisissez le flacon par le bouchon et faites-le tourner lentement pendant 1 minute.



Choix de la seringue pour administration orale

17. Utilisez le volume de suspension buvable prescrit par votre médecin ou votre pharmacien ou bien déterminez le volume de médicament en fonction du poids corporel (voir tableau ci-dessous). Si vous n'êtes pas sûr du volume à utiliser, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

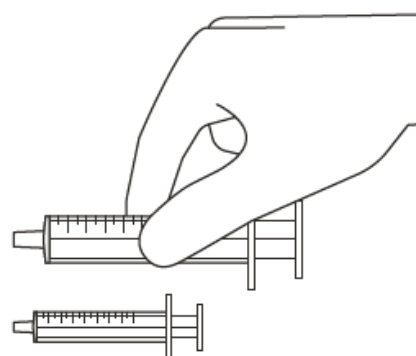
Poids corporel du patient	Volume de suspension buvable
Jusqu'à 20 kg	1 mL par kg de poids corporel
de 20 kg à < 80 kg	20 mL (utilisation d'un flacon)
80 kg et plus	40 mL (utilisation de 2 flacons)

Par exemple : Pour un enfant pesant 12 kg, la dose est de 12 mL de suspension buvable Xofluza.

18. Sélectionnez la seringue pour administration orale en fonction du volume de la dose.

- Si la dose est supérieure à 10 mL, vous devrez prélever le médicament du flacon deux fois - en utilisant la grande seringue.
- Si le deuxième prélèvement est inférieur à 3 mL, utilisez la petite seringue pour prélever dans le flacon.

Si vous n'êtes pas sûr de la seringue orale à choisir, contactez votre médecin ou votre pharmacien.



Par exemple : Pour une dose totale de 12 mL, prélevez 10 mL avec la grande seringue, puis 2 mL avec la petite seringue.

× **Ne pas** remplir les seringues au-delà des graduations. Administrez plusieurs doses en utilisant deux fois une seringue ou en utilisant deux seringues.

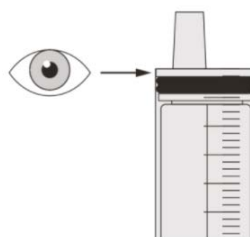
Ouvrez le flacon

19. Pour ouvrir le flacon, poussez le bouchon vers le bas et tournez-le dans le sens indiqué par la flèche.
- Conservez le bouchon pour fermer le flacon après utilisation.

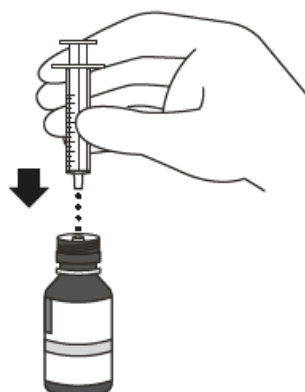


Insérez la seringue pour administration orale

20. Poussez le piston de la seringue pour administration orale au bout de la seringue pour en évacuer l'air.



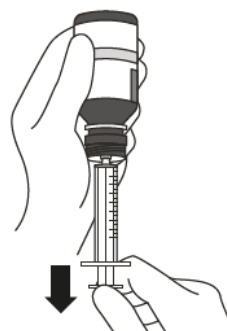
21. Gardez le flacon sur la table, et mettez l'embout de la seringue dans l'adaptateur du flacon.



Prélevez la suspension buvable

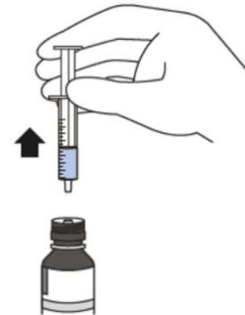
22. Pour remplir la seringue, retournez délicatement le flacon et la seringue.

23. En maintenant la seringue fermement insérée dans l'adaptateur du flacon, tirez lentement le piston vers l'arrière pour prélever la quantité requise de suspension - jusqu'à ce que le haut du piston soit aligné avec la marque de graduation de la seringue.



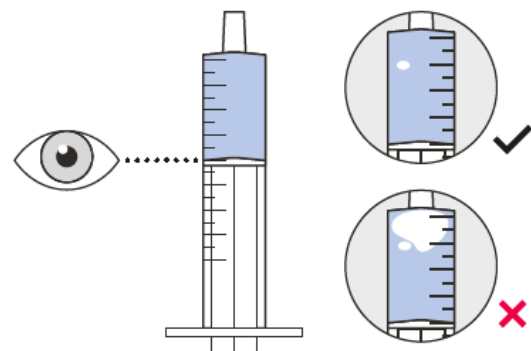
Retirez la seringue

24. Maintenez le piston en place (autrement il pourrait bouger) et retournez le flacon et la seringue à la verticale sur la table.
25. Retirez la seringue pour administration orale de l'adaptateur du flacon.



Vérifiez le volume dans la seringue

26. Avec la pointe de la seringue dirigée vers le haut, vérifiez que:
 - Vous avez prélevé le volume correct.
 - Il n'y a pas de grosses bulles.



Remarque : Si vous n'avez pas prélevé le volume correct, ou s'il y a de grosses bulles à l'intérieur, remettez la seringue dans l'adaptateur du flacon, remettez le médicament dans le flacon, puis prélevez à nouveau le médicament (recommencez à l'étape 22).

× **Ne pas** remplir les seringues au-delà des graduations. Administrez plusieurs doses en utilisant deux fois une seringue ou en utilisant deux seringues.

ETAPE 4: ADMINISTRATION DE LA DOSE DE XOFLUZA



Ne pas administrer Xofluza directement dans la gorge ou trop rapidement, car cela peut provoquer un étouffement.

27. Asseyez-vous et tenez-vous droit pour éviter de vous étouffer avec la suspension.

28. Placez la seringue pour administration orale dans la bouche, l'embout le long de l'une des deux joues.



29. Poussez lentement le piston jusqu'au bout. Assurez-vous que le médicament est avalé.

Remarque : Lorsque la dose complète nécessite de prélever à plusieurs reprises dans le flacon, recommencez à l'étape 20.

ETAPE 5: APRES L'ADMINISTRATION

30. Après avoir donné le médicament, vous pouvez boire de l'eau.



31. Fermez le flacon contenant le restant de suspension de Xofluza et retournez-le à votre pharmacie ou à un centre de collecte local.

Jetez la (les) seringue(s) pour administration orale(s) conformément aux exigences locales.



32. Lavez-vous les mains.

× **Ne pas** jeter les médicaments dans le tout à l'égout ou les déchets ménagers. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

× **Ne réutilisez pas** Xofluza suspension buvable pour une autre personne.

Notice : Information du patient

Xofluza 10 mg granulés en sachet

Xofluza 30 mg granulés en sachet

Xofluza 40 mg granulés en sachet

baloxavir marboxil

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Les informations contenues dans cette notice vous sont destinées, ou sont destinées à la personne dont vous vous occupez - mais dans la notice, nous employons le terme « vous ».
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Xofluza et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xofluza
3. Comment prendre Xofluza
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Xofluza
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xofluza et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Xofluza

Xofluza contient la substance active baloxavir marboxil. Il s'agit d'un type de médicament antiviral appelé « inhibiteur de l'endonucléase dépendante de la coiffe ».

Xofluza est utilisé pour le traitement et la prévention de la grippe. Ce médicament empêche le virus de la grippe de se propager dans l'organisme et aide à réduire la durée des symptômes.

Dans quels cas Xofluza est-il utilisé

Xofluza est utilisé chez les patients âgés de 3 semaines et plus. Il est utilisé pour :

- traiter la grippe chez les patients présentant des symptômes grippaux depuis moins de 48 heures ;
- prévenir la grippe chez les personnes qui ont été en contact étroit avec une personne infectée ou suspectée d'être infectée par la grippe.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xofluza

Ne prenez jamais Xofluza :

- si vous êtes allergique au baloxavir marboxil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Xofluza.

Nourrissons et enfants

Ne donnez pas ce médicament à des enfants âgés de moins de 3 semaines car les effets de Xofluza dans ce groupe d'âge ne sont pas connus.

Autres médicaments et Xofluza

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ne prenez jamais Xofluza en même temps que :

- des laxatifs ;
- des antiacides ;
- des compléments oraux contenant du fer, du zinc, du sélénium, du calcium ou du magnésium.

Les médicaments mentionnés ci-dessus peuvent diminuer l'effet de Xofluza.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Xofluza. Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Xofluza n'a pas d'effet attendu sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Xofluza contient du sodium

Ce médicament contient du sodium (sel)

- Xofluza 10 mg et 30 mg granulés en sachet contiennent chacun moins de 23 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table), c.-à-d. qu'ils sont essentiellement « sans sodium ».
- Xofluza 40 mg granulés en sachet contient 23,6 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table). Cela équivaut à 1,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

Xofluza contient du maltitol

Ce médicament contient du maltitol :

- Xofluza 10 mg granulés en sachet contient 175 mg de maltitol
- Xofluza 30 mg granulés en sachet contient 525 mg de maltitol

- Xofluza 40 mg granulés en sachet contient 700 mg de maltitol

Si votre médecin vous a informé(e) une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Xofluza

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Eviter le contact des granulés (et la suspension après mise en suspension) avec la peau.

Quand prendre Xofluza

Pour le traitement de la grippe, prenez Xofluza en une dose unique, le plus tôt possible, dans les 48 heures suivant le début de vos symptômes grippaux.

Pour la prévention de la grippe, prenez Xofluza en une dose unique, le plus tôt possible, dans les 48 heures suivant l'exposition à une personne infectée.

Voir la rubrique « Instructions d'utilisation » pour savoir comment prendre ce médicament.

Quelle quantité de Xofluza prendre

La dose de Xofluza est adaptée en fonction de votre poids. Votre médecin ou pharmacien vous dira quelle quantité prendre.

Poids corporel du patient	Dose de Xofluza
Moins de 9 kg	2 mg/kg ^a
De 9 kg à moins de 15 kg	20 mg (deux sachets de 10 mg)
De 15 kg à moins de 20 kg	30 mg
De 20 kg à moins de 80 kg	40 mg
À partir de 80 kg et plus	80 mg (deux sachets de 40 mg)

^a La préparation et l'administration de cette dose doivent être effectuées par un professionnel de santé.

Xofluza peut être pris avec ou sans aliment (c'est-à-dire soit à jeun soit après avoir mangé). Ne mélangez pas les granulés ou les granulés mélangés à l'eau avec de la nourriture. Tout mélange en dehors des recommandations est de la responsabilité du professionnel de santé ou de l'utilisateur.

Xofluza peut être administré par une sonde d'alimentation. Suivez les instructions de votre médecin ou de votre pharmacien pour l'administration de Xofluza par sonde d'alimentation.

Si vous avez pris plus de Xofluza que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement plus de ce médicament que vous n'auriez dû, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Xofluza

Si vous oubliez de prendre une partie ou toute la dose, prenez-la dès que possible.

- Pour le traitement de la grippe : à prendre dans les 48 heures suivant le début de vos symptômes grippaux.
- Pour la prévention la grippe : à prendre dans les 48 heures suivant un contact étroit avec une personne potentiellement infectée.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables chez les adultes, les adolescents et les enfants

Effet indésirable grave

Consultez immédiatement un médecin si vous observez l'un des effets indésirables graves suivants ; vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical d'urgence car ils pourraient être les signes d'une réaction allergique grave (anaphylaxie) :

- gonflement du visage ou de la peau
- éruptions cutanées avec démangeaisons
- baisse de la tension artérielle
- difficultés à respirer.

La fréquence de ces effets indésirables ne peut être estimée à partir des données disponibles.

Autres effets indésirables possibles :

Fréquents, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 :

- Diarrhée
- Vomissements

Peu fréquent, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100 :

- éruption cutanée avec démangeaisons

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Colite ischémique (inflammation du côlon causée par un ralentissement de la circulation sanguine)

Effets indésirables chez les enfants âgés de 3 semaines à moins de 12 ans

Fréquents, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 :

- diarrhée
- éruption cutanée
- vomissements

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable potentiel qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#).

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Xofluza ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le sachet après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xofluza

- La substance active est le baloxavir marboxil.
- Chaque sachet contient 10 mg, 30 mg ou 40 mg de baloxavir marboxil.
- Les autres composants sont : silice colloïdale anhydre (E551), hypromellose (E464), maltitol ((E965) (voir rubrique 2 « Xofluza contient du maltitol »)), mannitol (E421), povidone (K25) (E1201), chlorure de sodium (voir rubrique 2 « Xofluza contient du sodium »), l'arôme de fraise (contenant du propylène glycol), sucralose (E955) et talc (E553b).

Comment se présente Xofluza et contenu de l'emballage extérieur

- Les granulés de Xofluza sont de couleur blanche à jaune clair.
- Les granulés de Xofluza 10 mg, 30 mg ou 40 mg sont conditionnés en sachet laminé (polyéthylène téréphtalate/aluminium/polyéthylène).
- Chaque boîte contient 1 sachet (30 mg ou 40 mg) ou 2 sachets (10 mg).

Pour plus de détails sur la préparation des granulés et la prise ou l'administration du médicament, lisez les instructions d'utilisation ci-dessous.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

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

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

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

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

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>

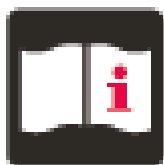
Instructions d'utilisation

Xofluza 10 mg granulés en sachet

Xofluza 30 mg granulés en sachet

Xofluza 40 mg granulés en sachet

baloxavir marboxil



Lisez l'intégralité de ces instructions d'utilisation et de la notice ci-dessus avant de préparer et de prendre ou d'administrer Xofluza.

- Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien de vous montrer comment utiliser Xofluza.
- Les informations contenues dans ces instructions d'utilisation vous sont destinées ou sont destinées à la personne dont vous vous occupez, mais dans ces instructions d'utilisation, nous disons simplement « vous ».

Conservation

- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
- Toujours tenir Xofluza hors de la vue et de la portée des enfants.

Informations importantes à connaître avant de préparer et de prendre/administrer Xofluza

- **Évitez le contact des granulés (et la suspension après mise en suspension) avec la peau.**
- Lavez-vous les mains avant et après avoir manipulé Xofluza.
- Vérifiez la date de péremption et si le produit est endommagé avant de l'utiliser. Ne pas utiliser si la date de péremption est dépassée ou si le produit est endommagé.

Modalités de prise ou administration de Xofluza

- La dose de Xofluza diffère en fonction du poids du patient. Reportez-vous au tableau ci-dessous. Si vous n'êtes pas sûr, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

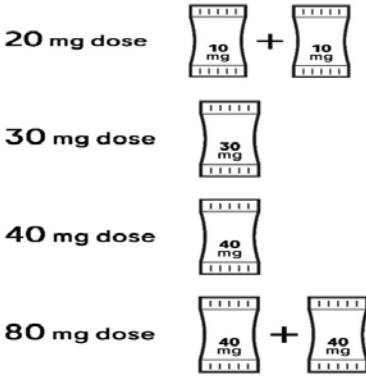
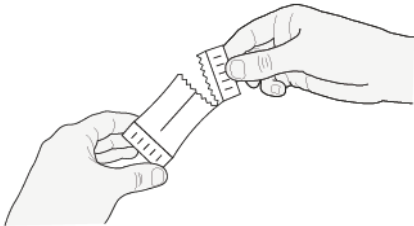
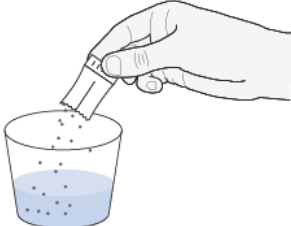
Poids corporel du patient	Dose de Xofluza
Moins de 9 kg	2 mg/kg ^a
De 9 kg à moins de 15 kg	20 mg (deux sachets de 10 mg)
De 15 kg à moins de 20 kg	30 mg
De 20 kg à moins de 80 kg	40 mg
À partir de 80 kg et plus	80 mg (deux sachets de 40 mg)

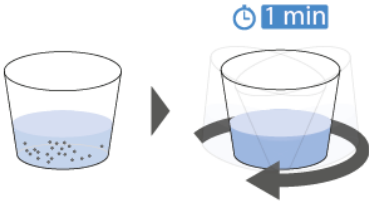
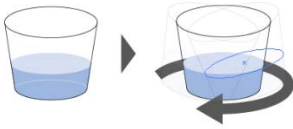
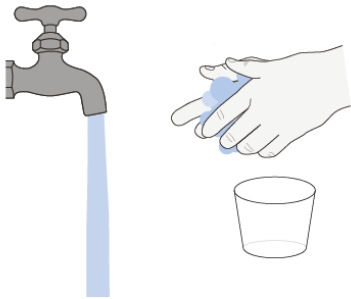
^a La préparation et l'administration de cette dose doivent être effectuées par un professionnel de santé.

- Xofluza est administré en une seule prise.
- Vous devez mélanger Xofluza avec environ 1 cuillère à soupe (environ 15 à 20 mL) d'eau potable.
- Prenez Xofluza immédiatement après l'avoir mélangé.
- Vous pouvez administrer Xofluza par une sonde d'alimentation. Suivez les instructions de votre médecin ou de votre pharmacien pour administrer Xofluza par une sonde d'alimentation.

Préparation à l'administration de Xofluza

La préparation et l'administration chez les patients pesant < 9 kg doivent être effectuées par le professionnel de santé.

Étape 1 : Lavez-vous les mains.	
Étape 2 : Vérifiez votre dose (voir le tableau ci-dessus). • Comptez le nombre de sachets dont vous avez besoin pour votre dose. • Pour une dose de 20 mg, utilisez 2 sachets de 10 mg. Prenez les deux sachets ensemble comme indiqué ci-dessous. • Pour une dose de 80 mg, utilisez 2 sachets de 40 mg. Prenez les sachets <u>séparément</u>. Suivez les étapes 3 à 9 pour prendre le premier sachet, puis répétez les étapes 3 à 9 pour prendre le second sachet.	 20 mg dose: 10 mg + 10 mg 30 mg dose: 30 mg 40 mg dose: 40 mg 80 mg dose: 40 mg + 40 mg
Étape 3 : Rassemblez le matériel nécessaire. Vous aurez besoin : • Du nombre de sachets pour votre dose • D'une cuillère à soupe • D'un petit gobelet propre contenant une cuillère à soupe (15 à 20 mL) d'eau potable.	
Étape 4 : Tapotez le ou les sachets pour vous assurer que les granulés se trouvent sur d'un seul côté du sachet. • Ouvrez le ou les sachets à la main ou avec des ciseaux. • Faites attention à ne pas couper les granulés avec les ciseaux.	
Étape 5. Ajoutez les granulés dans le gobelet contenant environ 15 à 20 mL d'eau potable. Tapotez le ou les sachets pour s'assurer que tous les granulés sont sortis du sachet.	

Étape 6. Remuez doucement le gobelet pendant 1 minute ou jusqu'à ce que les granulés soient complètement dispersés.	
Étape 7. Buvez immédiatement.	
Étape 8. Remplissez à nouveau le gobelet avec environ 15 à 20 mL d'eau potable. • Remuez pour mettre en suspension les granulés restants. • Buvez immédiatement.	
Étape 9. Répétez l'étape 8 une fois de plus s'il reste des granulés dans le gobelet.	
Étape 10. Lavez-vous les mains et lavez tout le matériel utilisé pour administrer Xofluza.	
Étape 11. Jetez le ou les sachets vides conformément aux exigences locales.	