

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xofluza 20 mg filmtabletta

Xofluza 40 mg filmtabletta

Xofluza 80 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Xofluza 20 mg

20 mg baloxavir-marboxilt tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

77,9 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.
A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

Xofluza 40 mg

40 mg baloxavir-marboxilt tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

155,8 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.
A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

Xofluza 80 mg

80 mg baloxavir-marboxilt tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

311,6 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.
A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Xofluza 20 mg

Tabletta

Fehér vagy világossárga színű, körülbelül 8,6 mm hosszú, hosszúkás alakú filmtabletta, egyik oldalán „Ⓢ 772“, a másik oldalán „20“ mélynyomású jelzéssel.

Xofluza 40 mg

Tabletta

Fehér vagy világossárga színű, körülbelül 11,1 mm hosszú, hosszúkás alakú filmtabletta, egyik oldalán „BXM40“ mélynyomású jelzéssel.

Xofluza 80 mg

Tabletta

Fehér vagy világossárga színű, körülbelül 16,1 mm hosszú, hosszúkás alakú filmtabletta, egyik oldalán „BXM80” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az influenza kezelése

A Xofluza a szövődménymentes influenza kezelésére javallott három hetes és annál idősebb betegeknek.

Az influenza posztexpozíciós profilaxisa

A Xofluza az influenza posztexpozíciós profilaxisára javallott három hetes és annál idősebb személyeknek.

A Xofluzát a hivatalos ajánlásokkal összhangban kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az influenza kezelése

Egy egyszeri adag baloxavir-marboxilt kell bevenni a tünet(ek) megjelenésétől számított 48 órán belül, amilyen hamar csak lehet.

Az influenza posztexpozíciós profilaxisa

Egy egyszeri adag baloxavir-marboxilt kell bevenni az ismerten vagy feltételezhetően influenzával fertőzött személlyel történő közeli érintkezést követő 48 órán belül, amilyen hamar csak lehet (lásd 5.1 pont).

Felnőttek, serdülők, gyermekek és kisgyermekek (≥ három hetes)

A baloxavir-marboxil ajánlott egyszeri orális dózisát testtömegtől függően határozzuk meg (lásd 1. táblázat).

Azok a felnőttek, serdülők és gyermekek, akik nem tudják vagy nehezen tudják lenyelni a tablettát, vagy akiknek enterális adagolásra van szükségük, ehelyett a Xofluza granulátum belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerformájával kezelhetők. Lásd a Xofluza granulátum belsőleges szuszpenzióhoz alkalmazási előírását.

1. táblázat: A baloxavir-marboxil adagolása a beteg testtömegétől függően (három hetes és a feletti korban)

A beteg testtömege	Ajánlott orális dózis
< 20 ttkg	Lásd a Xofluza granulátum belsőleges szuszpenzióhoz alkalmazási előírását.
≥ 20 ttkg – < 80 ttkg	40 mg egyszeri dózis, 1 db 40 mg-os tabletta vagy 2 db 20 mg-os tabletta formájában
≥ 80 ttkg	80 mg egyszeri dózis, 1 db 80 mg-os tabletta vagy 2 db 40 mg-os tabletta formájában

A baloxavir-marboxil szövődménymentes influenza kezelésében vagy az influenza posztexpozíciós profilaxisában történő, ismételt adagolású alkalmazására egyik influenzaszezonra vonatkozóan sem áll rendelkezésre klinikai adat.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nem szükséges dózismódosítás az enyhe és közepes fokú (Child–Pugh A és B stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél. A baloxavir-marboxil biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh C stádium).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A baloxavir-marboxil biztonságosságát és hatásosságát koraszülötteknél, valamint három hetesnél fiatalabb újszülötteknél nem igazolták. Nincs rendelkezésre álló adat.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. A tablettát vízzel kell bevenni.

A Xofluza étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont).

A Xofluzát nem szabad olyan készítményekkel együtt alkalmazni, amelyek többértékű kationokat tartalmaznak, mint például a hashajtók, az antacidok, vagy a vasat, cinket, szelént, kalciumot, illetve magnéziumot tartalmazó, szájon át szedhető étrend-kiegészítő készítmények (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Laktózintolerancia

A Xofluza laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintolerancia, teljes laktáz-hiány vagy glükóz–galaktóz-malabszorpció esetén a készítmény nem szedhető.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatásai a baloxavir-marboxilra vagy aktív metabolitjára, a baloxavirra

A többértékű kationokat tartalmazó készítmények csökkenthetik a baloxavir plazmakoncentrációját. A Xofluzát nem szabad olyan készítményekkel együtt alkalmazni, amelyek többértékű kationokat tartalmaznak, mint például a hashajtók, az antacidok, vagy a vasat, cinket, szelént, kalciumot, illetve magnéziumot tartalmazó, szájon át szedhető étrend-kiegészítő készítmények.

Az influenzavírussal szemben adott immunválasz

Az influenza elleni vakcinák és a baloxavir-marboxil közötti interakciókat elemző vizsgálatokat nem végeztek. Klinikai vizsgálatokban a természetes úton szerzett influenzára alkalmazott Xofluza-kezelés nem gyengítette az influenzára adott normál humorális antitestválaszt.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nincs, vagy csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a baloxavir-marboxil terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan.

Állatkísérletek nem mutattak közvetlen vagy közvetett ártalmas hatásokat a reprodukív toxicitásra vonatkozóan (lásd 5.3 pont).

Elővigyázatosságból a Xofluza alkalmazása terhesség során kerülendő.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a baloxavir-marboxil vagy a baloxavir kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A baloxavir-marboxil és metabolitjai a laktáló patkányok anyatejébe kiválasztódnak.

Az újszülöttre/csecsemőre gyakorolt kockázat nem zárható ki.

Dönteni kell vagy a szoptatás megszakítása vagy a Xofluza-terápia elvetése mellett, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre, illetve a terápia kedvező hatását az anyára nézve.

Termékenység

A baloxavir-marboxillal végzett állatkísérletekben nem figyeltek meg a hímek vagy a nőtények termékenységére kifejtett hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Xofluza nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókat figyeltek meg, beleértve az anaphylaxiát, anaphylaxiás reakciót és a túlérzékenységi reakciók kevésbé súlyos formáit, mint például urticariát és angioödémát. Ezek közül a gyógyszer mellékhatások közül csak az urticariát figyelték meg klinikai vizsgálatokban, melyet becsült gyakorisága alapján a „nem gyakori” gyakorisági kategóriába sorolták.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A baloxavir-marboxil forgalomba hozatalát követően – spontán jelentett esetek és beavatkozással nem járó vizsgálatok alapján – a következő gyógyszer mellékhatásokat azonosították (2. táblázat). A gyógyszer mellékhatások a MedDRA szervrendszer osztályozása szerint kerültek felsorolásra és minden egyes mellékhatás gyakorisági kategóriába való besorolása a következő megállapodás szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek feltüntetésre.

2. táblázat: A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok során felnőttek, serdülők és gyermekek esetében jelentett gyógyszer mellékhatások

Szervrendszer	Mellékhatás (preferált kifejezés [PT-preferred term], MedDRA)	Gyakorisági kategória
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anaphylaxia ^a	Nem ismert
	Anaphylaxiás reakciók ^a	Nem ismert
	Hypersensitivitas ^a	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés ^b	Gyakori
	Hányás ^b	Gyakori
	Ischaemiás colitis ^a	Nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Urticaria ^b	Nem gyakori
	Angioödéma ^a	Nem ismert

^a Klinikai vizsgálatokban nem jelentették.

^b A gyakoriság számítása a befejezett klinikai vizsgálatokon alapul.

Gyermekek és serdülők

A baloxavir-marboxil biztonságossági profilját gyermekkorú betegeknél (három hetes és <12 éves kor között) a kezeléssel és az expozíciót követő profilaxissal kapcsolatos vizsgálatokból, valamint 5 éves és idősebb betegeknél a háztartásban előforduló influenza átvitelének vizsgálata során gyűjtött adatok alapján határozták meg. A 3. táblázat a klinikai vizsgálatok tapasztalatai alapján azonosított mellékhatásokat mutatja be.

A forgalomba hozatalt követően a gyermekpopulációnál anafilaxiás reakciókat, anafilaxiát, urticariát és angioödémát (arc-, szemhéj- és ajakduzzanat) jelentettek (lásd 2. táblázat).

3. táblázat: Gyermeknekél előforduló gyógyszer mellékhatások, a klinikai vizsgálatok tapasztalatai alapján

Szervrendszer	Mellékhatás (preferált kifejezés [PT-preferred term], MedDRA)	Gyakorisági kategória
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Diarrhoea	Gyakori
	Hányás	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés	Gyakori

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A baloxavir-marboxil túladagolásáról klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően is érkeztek bejelentések. A túladagolásról érkező bejelentések többségében nem számoltak be mellékhatásokról. Az adatok nem elégségesek annak meghatározására, hogy milyen tünetek várhatók túladagolás esetén.

Kezelés

A Xofluzának nincs ismert specifikus antidotuma. Túladagolás esetén általános támogató kezelést kell alkalmazni a betegnél tapasztalt jelek és tünetek alapján.

A baloxavir erősen kötődik a plazmafehérjékhez, ezért nem valószínű, hogy dialízissel jelentős mértékben el lehetne távolítani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás vírusellenes szerek, egyéb vírusellenes szerek. ATC-kód: J05AX25.

Hatásmechanizmus

A baloxavir-marboxil egy prodrug, ami hidrolízissel baloxavirrá, az influenzaellenes aktivitást mutató aktív metabolittá alakul. A baloxavir az influenzavírusra jellemző enzimen, a cap-dependens endonukleázon (CEN) fejt ki hatását, ami a vírus RNS-polimeráz komplexének savas polimeráz- (PA) alegységén található, és ezáltal gátolja az influenzavírus genomjának transzkripcióját, ezzel az influenzavírus replikációját.

In vitro aktivitás

A baloxavir 50%-os gátló koncentrációja (IC₅₀) az enzimgátló vizsgálat szerint az influenza A-vírus esetén 1,4–3,1 nmol/l, az influenza B-vírus esetén 4,5–8,9 nmol/l.

Egy MDCK (*Madin–Darby canine kidney*) sejt kultúrán végzett vizsgálat során a baloxavir hatásának 50%-át kifejtő koncentrációjának (EC_{50}) medián értéke 0,73 nmol/l ($n=31$; tartomány: 0,20–1,85 nmol/l) volt az A/H1N1 altípusú törzsekre, 0,83 nmol/l ($n=33$; tartomány: 0,35–2,63 nmol/l) az A/H3N2 altípusú törzsekre, és 5,97 nmol/l ($n=30$; tartomány: 2,67–14,23 nmol/l) a B törzsekre vonatkozóan.

Egy MDCK sejteket alkalmazó vírustiter-redukciós vizsgálatban a baloxavir hatásának 90%-át kifejtő koncentráció (EC_{90}) értékek a 0,46–0,98 nmol/l tartományban voltak az A/H1N1 és az A/H3N2 altípusú vírusok esetén, 0,80–3,16 nmol/l tartományban a madárinfluenza A/H5N1 és A/H7N9 altípusú vírusai esetén, és 2,21–6,48 nmol/l tartományban a B vírusok esetén.

Rezisztencia

Az *in vitro*, illetve klinikai vizsgálatokban kiválasztott PA/I38T/F/M/N/S mutációt vagy PA/T20K mutációt mutató vírusok csökkent érzékenységet mutatnak a baloxavirral szemben.

PA/I38T/F/M/N/S mutációk az influenza A-vírus esetén az EC_{50} -érték 11–57-szeresére történő növekedését, az influenza B-vírus esetén pedig 2–8-szorosára történő növekedését okozták.

A PA/T20K mutáció következtében 7-szeresre nő az influenza B-vírus EC_{50} -értéke.

Abban a négy III. fázisú vizsgálatban, melyben a szövődménymentes influenza kezelését vizsgálták és a háztartásban előforduló influenza átvitelét vizsgáló III.b fázisú vizsgálatban nem figyeltek meg a baloxavirral szemben rezisztenciát a kiindulási izolátumokban. A baloxavir-marboxil-kezelés két, felnőttekkel, illetve serdülőkorúakkal végzett vizsgálatában a kezelés során kialakuló PA/I38T/F/M/N mutációkat 36/370 (9,7%), illetve 15/290 (5,2%) baloxavir-marboxillal kezelt betegnél észleltek, míg a placebóval kezelt betegeknél egy mutációt sem észleltek.

Az 1 – < 12 éves korú gyermek betegeken végzett III. fázisú vizsgálatban (Ministone-2 [CP40563]) a baloxavir-marboxil kezelési csoportban 57, influenzával fertőzött személyből 11-nél (19,3%) találtak kezelés során kialakuló PA/I38T/M/S mutációkat.

Az < 1 éves csecsemőkön végzett III. fázisú vizsgálatban (Ministone-1 [CP40559]) a baloxavir-marboxil kezelési csoportban 13, influenzával fertőzött személyből 2-nél (15,4%) találtak PA/I38T és PA/T20K mutációkat.

A posztexpozíciós profilaxis III. fázisú vizsgálatában (Blockstone (1719T0834), kezelés során kialakuló PA/I38T/M mutációkat a baloxavir-marboxil-kezelésben részesülő 374 beteg közül 10-nél (2,7%) találtak. PA/I38 szubsztitúciókat a placebokezelésben részesülő csoportban nem találtak, azt a 2 beteget kivéve, akik „rescue” gyógyszerként baloxavir-marboxilt kaptak.

A háztartásban előforduló influenza átvitelének egy III.b fázisú vizsgálatában a baloxavir-marboxil csoportba tartozó 208 influenzával fertőzött index beteg közül 15 betegnél (7,2%) találtak kezelés során kialakuló PA/I38T/M/S mutációkat.

A baloxavir *in vitro* aktív azokkal az influenzavírusokkal szemben, amelyek a neuraminidáz inhibitorokkal szemben rezisztensnek tekinthetők, ideértve a H274Y mutációt hordozó A/H1N1 törzset, az E119V-t és az R292K mutációt hordozó A/H3N2 törzset, az R152K és D198E mutációt hordozó B típusú vírustörzset, a H274Y mutációt hordozó A/H5N1 törzset, és az R292K mutációt hordozó A/H7N9 törzset.

Klinikai vizsgálatok

A szövődménymentes influenza kezelése

Felnőttek és serdülők

A Japánban és az Amerikai Egyesült Államokban folytatott Capstone 1 (1601T0831) vizsgálat egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálat volt, melyben a baloxavir-marboxil tabletta formájában, egyszeri, szájon át adott adagjának hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták

placebóval és oszeltamivirrel összehasonlítva, szövődménymentes influenzában szenvedő, egyébként egészséges felnőtteknél és serdülőknél (≥ 12 – ≤ 64 év). A betegeket baloxavir-marboxilt (a 40 kg – < 80 kg testtömegű betegek 40 mg-ot, a ≥ 80 kg testtömegű betegek 80 mg-ot kaptak) vagy 5 napon át napi kétszer 75 mg oszeltamivirt (csak ha 20 évesnél idősebb volt) vagy placebót kapó csoportba randomizálták. Az adagolás a tünetek első megjelenését követő 48 órán belül megtörtént.

Összesen 1436 beteget (közülük 118 beteg ≥ 12 éves és ≤ 17 éves volt) vontak be a vizsgálatba a 2016–2017-es északi féltekén zajló influenzaszezon idején. A vizsgálatban a túlsúlyban lévő influenzavírus törzs az A/H3 altípus volt (84,8–88,1%), ezt követte a B altípus (8,3–9,0%) és az A/H1N1pdm altípus (0,5–3,0%). Az elsődleges hatásossági végpont a tünetek (köhögés, torokgyulladás, orrdugulás, láz vagy hidegrázás, izom- vagy ízületi fájdalom és fáradékonyság) enyhüléséig eltelt idő (*time to alleviation of symptoms*, TTAS) volt. A placebohoz képest a baloxavir-marboxil statisztikailag szignifikáns csökkenést váltott ki a TTAS-re vonatkozóan, (lásd 4. táblázat).

4. táblázat: Capstone 1: A tünetek enyhüléséig eltelt idő (baloxavir-marboxil vs. placebo), ITTI populáció

A tünetek enyhüléséig eltelt idő (medián [óra])			
Baloxavir-marboxil 40 mg/80 mg (95%-os CI) N=455	Placebo (95%-os CI) N=230	A baloxavir-marboxil és a placebo közötti különbség (a különbségre vonatkozó 95%-os CI)	P-érték
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

CI: konfidenciaintervallum

*ITTI: A beválogatás szerinti, fertőzött (Intention-to-treat Infected) populáció olyan betegekből állt, akik influenza megerősített diagnózisával kapták a vizsgálati gyógyszert. Az influenza igazolása az 1. napon végzett RT-PCR eredményein alapult.

A baloxavir-marboxillal kezelt csoportot az oszeltamivirral kezelt csoporttal összehasonlítva, a TTAS vonatkozásában nem volt statisztikailag szignifikáns különbség (53,5 óra vs. 53,8 óra).

A > 0 – ≤ 24 órán át tüneteket mutató betegeknél a medián TTAS 49,3 óra (95%-os CI: 44,0; 53,1) volt a baloxavir-marboxil-csoportban és 82,1 óra (95%-os CI: 62,5; 92,9) a placebocsoportban, a > 24 – ≤ 48 órán át tüneteket mutató betegeknél a baloxavir-marboxil-csoportban ez az érték 66,2 óra (54,4; 74,7), a placebocsoportban pedig 79,4 óra (69,0; 91,1) volt.

A baloxavir-marboxillal kezelt betegeknél a láz megszűnéséig eltelt medián idő 24,5 óra (95%-os CI: 22,6; 26,6) volt, a placebocsoportban ezzel szemben ez 42,0 óra (95%-os CI: 37,4; 44,6) volt. A láz fennállásának időtartamában nem figyeltek meg különbséget a baloxavir-marboxillal és az oszeltamivirral kezelt csoport között.

A Capstone 2 (1602T0832) vizsgálat egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálat volt, melyben a baloxavir-marboxil tabletta formájában, egyszeri, szájon át adott adagjának hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták a placebohoz és az oszeltamivirhez viszonyítva, olyan, szövődménymentes influenzában szenvedő felnőtteknél és serdülőknél (≥ 12 év), akiknél legalább egy, komplikációk kialakulására hajlamosító tényezőt kimutattak.

A betegeket egyszeri, szájon át adott baloxavir-marboxilt (a Capstone 1 vizsgálatához hasonlóan itt is testtömeg alapján), 5 napon át napi kétszer 75 mg oszeltamivirt vagy placebót kapó csoportba randomizálták. Az adagolás a tünetek első megjelenését követő 48 órán belül megtörtént.

Összesen 2184 beteg közül 59 beteg ≥ 12 év és ≤ 17 év közötti volt, 446 beteg ≥ 65 év és ≤ 74 év közötti, 142 beteg ≥ 75 év és ≤ 84 év közötti és 14 beteg ≥ 85 éves volt. Ebben a vizsgálatban a túlsúlyban lévő influenzavírus az A/H3 altípus (46,9–48,8%) és az influenza B (38,3–43,5%) vírus volt. Az elsődleges hatásossági végpont az influenza tüneteinek (köhögés, torokgyulladás, fejfájás,

orrdugulás, láz vagy hidegrázás, izom- vagy ízületi fájdalom, és fáradékonyság) javulásáig eltelt idő (*time to improvement of influenza symptoms*, TTIS) volt. A placebohoz képest a baloxavir-marboxil statisztikailag szignifikáns csökkenést váltott ki a TTIS-re vonatkozóan, lásd az 5. táblázatot.

5. táblázat: Capstone 2: Az influenza tüneteinek javulásáig eltelt idő (baloxavir-marboxil vs. placebo), ITTI populáció

Az influenza tüneteinek javulásáig eltelt idő (medián [óra])			
Baloxavir-marboxil 40 mg/80 mg (95%-os CI) N=385	Placebo (95%-os CI) N=385	A baloxavir-marboxil és a placebo közötti különbség (a különbségre vonatkozó 95%-os CI)	P-érték
73,2 (67,2; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

A baloxavir-marboxillal kezelt csoportot az oszeltamivirrel kezelt csoporttal összehasonlítva, a TTIS vonatkozásában nem volt statisztikailag szignifikáns különbség (73,2 óra vs. 81,0 óra).

A $> 0 - \leq 24$ órán át tüneteket mutató betegeknél a medián TTIS 68,6 óra (95%-os CI: 62,4; 78,8) volt a baloxavir-marboxil-csoportban és 99,1 óra (79,1; 112,6) a placebocsoportban, a $> 24 - \leq 48$ órán át tüneteket mutató betegeknél a baloxavir-marboxil-csoportban ez az érték 79,4 óra (67,9; 96,3), a placebocsoportban pedig 106,7 óra (92,7; 125,4) volt.

Az A/H3 vírussal fertőzött betegeknél a medián TTIS a baloxavir-marboxillal kezelt csoportnál rövidebb volt a placebocsoportéhoz képest, míg az oszeltamivirrel kezelt csoportéhoz képest nem (lásd 6. táblázat). A B típusú vírussal fertőzött betegek alcsoportjánál a medián TTIS a baloxavir-marboxillal kezelt csoportnál rövidebbnek bizonyult a placeboval és az oszeltamivirrel kezelt csoportéhoz képest is (lásd 6. táblázat).

6. táblázat: A tünetek javulásáig eltelt idő az influenzavírus altípusai szerint, ITTI populáció

Az influenza tüneteinek javulásáig eltelt idő (óra) Medián [95%-os CI]			
Vírus	Baloxavir-marboxil	Placebo	Oszeltamivir
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

A láz megszűnéséig eltelt medián idő 30,8 óra (95%-os CI: 28,2; 35,4) volt a baloxavir-marboxillal kezelt csoportnál, míg a placebocsoportnál ez az érték 50,7 óra (95%-os CI: 44,6; 58,8) volt. A baloxavir-marboxillal, illetve az oszeltamivirrel kezelt csoport között egyértelmű eltéréseket nem figyeltek meg.

A baloxavir-marboxillal kezelt csoportban az influenzához köthető szövődmények (elhalálozás, hospitalizáció, sinusitis, otitis media, bronchitis és/vagy pneumonia) összesített incidenciája 2,8% volt (388 beteg közül 11), míg a placebocsoportban 10,4% (386 beteg közül 40). A baloxavir-marboxillal kezelt csoportban az influenzához köthető szövődmények – placebocsoportéhoz viszonyított – alacsonyabb összesített incidenciája elsősorban a bronchitis (1,8% vs. 6,0%) és a sinusitis (0,3% vs. 2,1%) alacsonyabb összesített incidenciájának volt köszönhető.

Gyermekek (1 – <12 év)

A Ministone-2 (CP40563) egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, aktív kontrollos vizsgálat volt, amelynek célja a baloxavir-marboxil granulátum belsőleges szuszpenzióhoz egyszeri orális adagja biztonságosságának, hatásosságának és farmakokinetikájának kiértékelése volt az oszeltamivirrel összehasonlítva egyébként egészséges, influenzaszerű tünetekkel küzdő (1 és <12 év közötti) gyermekeknél.

Összesen 173 beteget randomizáltak 2:1 arányban, mely szerint voltak, akik egy egyszeri, testtömeg alapján számított baloxavir-marboxil adagot kaptak (2 mg/ttkg a 20 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek vagy 40 mg a 20 kg és annál nagyobb testtömegű betegeknek) és voltak, akik oszeltamivirt kaptak (testtömeg alapján meghatározott adagban) 5 napon keresztül. A betegek szükség esetén paracetamolt kaphattak. A vizsgálatba olyan betegeket is bevontak, akiknél szövődmények kialakulására hajlamosító személyes tényezők álltak fenn (14% [25/173]). Ebben a vizsgálatban az uralkodó influenzavírus törzs az A/H3 altípus volt. Az elsődleges cél a baloxavir-marboxil egyszeri adagja biztonságosságának összehasonlítása volt a naponta kétszer 5 napon át alkalmazott oszeltamivirrel. A másodlagos cél a baloxavir-marboxil és az oszeltamivir hatásosságának összehasonlítása volt a hatásossági végpontok alapján, ideértve az influenza jeleinek és tüneteinek (köhögés és nasalis tünetek, a normális egészségi állapot és aktivitás visszatérésig eltelt idő és a láz időtartama) enyhüléséig eltelt időt.

Az influenza jeleinek és tüneteinek enyhüléséig eltelt idő a baloxavir-marboxil (medián 138,1 óra [95%-os CI: 116,6; 163,2]) és az oszeltamivir (medián 150 óra [95%-os CI: 115,0; 165,7]) kezelési csoportot összehasonlítva hasonló volt, lásd a 7. táblázatot.

7. táblázat: Az influenza jeleinek és tüneteinek enyhüléséig eltelt idő, ITTI populáció

A tünetek enyhüléséig eltelt idő (medián [óra])	
Baloxavir-marboxil (95%-os CI) N=80	Oszeltamivir (95%-os CI) N=43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

A láz medián időtartama hasonló volt a baloxavir-marboxillal kezelt (41,2 óra [95%-os CI: 24,5; 45,7]) és az oszeltamivirrel kezelt csoportot összehasonlítva (46,8 óra [95%-os CI: 30,0; 53,5]).

Az influenzával kapcsolatos szövődmények (halál, kórházi kezelés, pneumonia, bronchitis, sinusitis, otitis media, encephalitis/encephalopathia, lázgörcsök, myositis) összesített előfordulási gyakorisága 7,4% (6/81 beteg) volt a baloxavir-marboxil-csoportban és 7% (3/43 beteg) volt az oszeltamivir-csoportban. Az otitis media előfordulási gyakorisága 3,7% (3/81 beteg) volt a baloxavir-marboxil-csoportban és 4,7% (2/43 beteg) az oszeltamivir-csoportban. Sinusitis, pneumonia és bronchitis egy-egy betegnél fordult elő a baloxavir-marboxil-csoportban, és lázgörcs egy betegnél fordult elő az oszeltamivir-csoportban.

Csecsemők (< 1 éves)

A Ministone-1 (CP40559) multicentrikus, egy karú, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amelyben a XOFLUZA egyszeri orális dózisának biztonságosságát, farmakokinetikáját és hatásosságát értékelték influenzaszerű tünetekkel érintett csecsemőknél (< 1 éves). A legfiatalabb beválasztott beteg 3 hetes volt. A hatásosság < 1 évre történő extrapolációja a felnőttek és idősebb gyermekek expozíciójának egyeztetésén alapult.

Összesen 48 beteg kapott egyszeri, orális dózisban baloxavir-marboxilt a testtömege és az életkora alapján (2 mg/ttkg a ≥ 3 hónapos betegeknek [N=39], 1 mg/ttkg a ≥ 4 hetes – <3 hónapos betegeknek

[N=8]). Ebben a vizsgálatban az uralkodó influenzavírus-törzs az A/H3 altípus volt. Az elsődleges cél a baloxavir-marboxil egyszeri, orális dózisa biztonságosságának és farmakokinetikájának meghatározása volt. A másodlagos cél a baloxavir-marboxil hatásosságának meghatározása volt a hatásossági végpontok alapján, ideértve az influenza jeleinek és tüneteinek (köhögés és nasalis tünetek, a normális egészségi állapot és aktivitás visszatérésig eltelt idő és a láz időtartama) enyhüléséig eltelt időt. Nem azonosítottak új gyógyszerbiztonsági aggályokat.

Az influenza posztexpozíciós profilaxisa

A Blockstone (1719T0834) vizsgálat egy 749 személy bevonásával Japánban végzett, III. fázisú, randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálat volt, melyben a placebohoz képest a baloxavir-marboxil egyszeri, tabletta vagy granulátum formájában szájon át adott adagjának hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták az influenza posztexpozíciós profilaxisára vonatkozóan. Az alanyok olyan kontaktok voltak, akik az influenzavírussal elsőként megfertőződött betegekkel közös háztartásban éltek.

A 607, ≥ 12 éves és 142 $1 - < 12$ éves vizsgálati személy vagy baloxavir-marboxilt kapott, a kezelést értékelő vizsgálatokhoz hasonlóan a testtömegüknek megfelelő dózisban, vagy pedig placebót. Az alanyok nagy részét (73%) az elsőként megfertőződött betegek első tüneteinek megjelenéséhez képest 24 órán belül vonták be.

Az elsőként megfertőződött betegek esetében a túlsúlyban lévő vírustörzs az A/H3 altípus (48,6%) és az A/H1N1pdm altípus (47,5%) volt, melyeket az influenza B-vírustörzs (0,7%) követett.

Az elsődleges hatásossági végpont azoknak az egy háztartásban élő személyeknek az aránya volt, akik megfertőződtek az influenzavírussal, belázasodtak és legalább egy légzőszervi tünetet mutattak az 1. és a 10. nap közötti időszakban.

A baloxavir-marboxillal kezelt csoportban statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb, 1,9% volt a laboratóriumban megerősített klinikai influenzában szenvedő alanyok aránya a placebocsoportban tapasztalt 13,6%-hoz képest (lásd 8. táblázat).

8. táblázat: Az influenzavírussal fertőzött, lázas, legalább egy légzőszervi tünetet mutató személyek aránya (baloxavir vs. placebo)

Az influenzavírussal fertőzött, lázas, legalább egy légzőszervi tünetet mutató személyek aránya (%) mITT (modified intention-to-treat, módosított, bevélasztás szerinti) populáció			
Baloxavir-marboxil (95%-os CI)	Placebo (95%-os CI)	Korrigált kockázati arány (95%-os CI)	P-érték
N = 374 1,9 (0,8; 3,8)	N = 375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
A 12 éves vagy idősebb, influenzavírussal fertőzött, lázas, legalább egy légzőszervi tünetet mutató személyek aránya (%)			
N = 303 1,3 (0,4; 3,3)	N = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Az 1 – <12 éves, influenzavírussal fertőzött, lázas és legalább egy légzőszervi tünetet mutató személyek aránya (%)			
N = 71 4,2 (0,9; 11,9)	N = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

* mITT: módosított bevélasztás szerinti (modified intention-to-treat). Az influenzavírussal fertőzött nulladik betegekkel közös háztartásban élők közül az mITT-populációba tartozott minden olyan randomizált alany, akik megkapták a vizsgálati gyógyszert, és akikre vonatkozóan rendelkezésre álltak hatásossági adatok a vizsgálat elkezdése után.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A szájon át történő alkalmazás után a baloxavir-marboxil nagymértékben átalakul baloxavirré, mely az aktív metabolitja. A baloxavir-marboxil plazmakoncentrációja nagyon alacsony vagy a mennyiségi meghatározás határértéke alatt van ($< 0,100$ ng/ml).

A baloxavir farmakokinetikai (PK) paramétereit egészséges felnőtteken és influenzaszerű tünetekkel rendelkező betegeken vizsgálták. Baloxavir farmakokinetikáját legjobban egy olyan populációs PK modell írta le, amely kétkompartmentes diszpozíciós modellt alkalmazott elsőrendű abszorpció és eliminációs folyamatokkal, valamint egy szigmoid- $E_{\max}$ modellt a csecsemők életkorral összefüggő clearance éréseinek mennyiségi meghatározására. Az eredmények szerint a testtömeg és a rassz jelentős hatást gyakorol a farmakokinetikára.

Felnőtteknél a baloxavir-marboxil terápiás dózisokban történő egyszeri beadása után a baloxavir becsült átlagos $AUC_{0-\infty}$ értéke 9580 és 4750 ng.óra/ml, a becsült átlagos $C_{\max}$ pedig 95,2 és 62,4 ng/ml volt az ázsiai és nem ázsiai populációban.

A baloxavir-marboxil éhgyomorra bevett egyszeri, szájon át alkalmazott 80 mg-os adagját követően a plazma csúcskoncentráció ($t_{\max}$) eléréséhez szükséges idő körülbelül 4 óra. A baloxavirnak – a baloxavir-marboxil szájon át történő alkalmazása utáni – abszolút biohasznosulását nem határozták meg.

A táplálék hatása

Egy, a táplálék hatását elemző vizsgálatban, amelyben egészséges önkénteseknél 40 mg-os baloxavir-marboxil adagot alkalmaztak, a baloxavir maximális plazmakoncentrációja ($C_{\max}$) és a görbe alatti terület ($AUC_{0-\infty}$) értékei 48%-kal (geometriai átlag (CV %) 67,6 (40,0) vs. 130 (24,1) ng/ml), illetve 36 %-kal (geometriai átlag (SD) 4540 (38,8) vs. 7090 (19,6) ngóra/ml) csökkentek, ha étellel adták be (az étel kalóriatartalma körülbelül 400–500 kcal volt, ebből 150 kcal zsírból származott), az éhomi állapottal összehasonlítva. Ételt jelenléte a $t_{\max}$ értéket nem változtatta meg. A klinikai vizsgálatokban a baloxavir hatásosságára vonatkozóan nem figyeltek meg klinikailag releváns különbséget az étkezés után vagy éhgyomorra történő adagolása között.

Eloszlás

Egy *in vitro* vizsgálatban a baloxavir emberi szérumfehérjéhez, elsődlegesen az albuminhoz való kötődése 92,9–93,9% volt. A baloxavir-marboxil egyszeri, szájon át adott adagjának bevétele után a baloxavir látszólagos megoszlási térfogata a terminális eliminációs fázisban (V_z/F), a kaukázusi személyeknél körülbelül 1180 l, a japán személyeknél 647 l volt.

A populációs PK paraméter becsült értékei a következők voltak: 260 l a látszólagos perifériás térfogat eloszlásra (V_p/F), valamint 489 l és 735 l a látszólagos centrális térfogat eloszlásra (V_c/F) nézve, az ázsiai és a nem ázsiai populációban.

Biotranszformáció

A baloxavirt elsődlegesen az UGT1A3 metabolizálja, melynek során glükuronid képződik, kismértékben pedig a CYP3A4, ami szulfoxiddá alakítja.

Gyógyszer–gyógyszer-interakciós vizsgálatok

In vitro és *in vivo* gyógyszer–gyógyszer-interakciós vizsgálatok alapján a baloxavir és a baloxavir-marboxil várhatóan nem gátolja a CYP- vagy UGT-családok izoenzimeit, és nem idéznek elő releváns mértékű CYP-enzimindukciót.

In vitro transzporter vizsgálatok és *in vivo* gyógyszer–gyógyszer-interakciós vizsgálatok alapján nem várható releváns farmakokinetikai interakció a baloxavir-marboxil vagy a baloxavir és azon gyógyszerek között, amelyek a következő transzportereknek a szubsztrátjai: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 és MATE2K.

Kiválasztás

A [¹⁴C]-izotóppal jelölt baloxavir-marboxil egyszeri, szájon át alkalmazott 40 mg-os adagjának bevitelét követően a beadott dózis teljes radioaktivitásának 80,1%-a a széklettel, 14,7%-a a vizelettel ürült (a beadott dózis 3,3%-a baloxavir formájában a vizelettel, 48,7%-a a széklettel választódott ki).

Elimináció

Populációs PK analízisek a baloxavir látszólagos orális clearance-ét (CL/F) 5,47 l/óra, illetve 11,02 l/óra értékre becsülték az ázsiai, illetve a nem ázsiai populációkban.

A baloxavir látszólagos terminális eliminációs felezési ideje ($t_{1/2,z}$) a baloxavir-marboxil egyszeri, szájon át alkalmazott dózisa után a kaukázusi felnőttek esetében 79,1 óra, a serdülőknél 50,3 óra, a gyermekek esetében pedig 29,4 óra. A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a baloxavir látszólagos orális clearance-e (CL/F) és látszólagos megoszlási térfogata a centrális kompartmentben (V_c/F) a testtömeggel együtt nőtt, különböző kitevőkkel, ezért a felezési idő rövidebb az alacsonyabb testtömegű betegeknél (azaz rövidebb a $t_{1/2}$ gyermekeknél és serdülőknél, mint a felnőtteknél (lásd. 9. táblázat és „Rassz” alpont alább).

9. táblázat A baloxavir felezési ideje életkor és rassz szerint

	< 12 év		≥ 12 years of age	
	Nem ázsiai	Ázsiai	Nem ázsiai	Ázsiai
$t_{1/2}$ (óra) Átlag (SD)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

Linearitás/nem-linearitás

A baloxavir-marboxil egyszeri, szájon át adott dózisának bevitelét követően a baloxavir a 6 mg és a 80 mg közötti dózistartományban lineáris farmakokinetikát mutatott.

Különleges betegcsoportok

Testtömeg

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a testtömeg szignifikáns kovariánsa a baloxavir farmakokinetikájának, életkortól függetlenül. A baloxavir-marboxil ajánlott dózisa a testtömeg alapján kerül meghatározásra mind a felnőtt, mind pedig a gyermek-, illetve serdülőkorú betegeknél (lásd 4.2 pont).

Nem

Egy populációs farmakokinetikai elemzés eredményei alapján a vizsgálati alanyok neme nem befolyásolja klinikailag jelentős mértékben a baloxavir farmakokinetikáját. A beteg neme alapján nincs szükség dózismódosításra.

Rassz

Egy populációs farmakokinetikai elemzés eredményei alapján a testtömeg mellett a rassz is a baloxavir életkortól független (CL/F) és V_c/F kovariánsa, mindazonáltal a baloxavir-marboxil dózist a rassz alapján nem kell módosítani.

Életkor

Egy populációs farmakokinetikai elemzés, ami 1–85 éves személyek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok során mért baloxavir plazmakoncentrációk adatait használta fel, nem mutatta ki, hogy az

életkor releváns kovariánsa lenne a baloxavir farmakokinetikájának. Egy populációs PK-elemzésben, amelyben 57, egy évesnél fiatalabb csecsemő vett részt, az életkor szignifikánsan befolyásolta a baloxavir CL/F-értékét; a becsült fejlődési felezési idő 38,3 hétnek adódott. A baloxavir-marboxil dózisát azonban az életkor alapján nem kell módosítani.

Gyermekek

A baloxavirról három hetes és < 12 éves kor közötti betegek körében gyűjtöttek farmakokinetikai adatokat. A testtömeg alapú adagolási rend (2 mg/ttkg 20 ttkg-ig és 40 mg 20 ttkg esetén és a felett) a gyermekpopuláció különböző testtömeg-kategóriáiban hasonló baloxavir-expozíciót biztosít, mint amelyet a baloxavir-marboxil terápiás adagolása felnőtteknél (40 mg a < 80 kg-os felnőtt betegek számára, illetve 80 mg a ≥ 80 kg-os felnőtt betegek számára) az ázsiai, illetve nem ázsiai populációkban egyaránt (lásd 10. táblázat).

10. táblázat A baloxavir átlagos (5.-95. percentilis) farmakokinetikai paraméterei 3 hetes vagy annál idősebb nem-ázsiai betegeknél, akik egyszeri orális baloxavir-marboxil adagolásban részesültek.

Életkori csoportok	Adagolási rendek*	N	AUC _{0-inf} (ng.hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)	t _{max} (óra)	t _{1/2} (óra)
22 - < 28 nap	1 mg/ttkg* *	1	2640 [NA,NA]***	66.9 [NA,NA]	8,71 [NA,NA]	5 [NA,NA]	23,4 [NA,NA]
28 nap - <3 hó nap	1 mg/ttkg* *	8	2580 [864,4880]	57,1 [37,1;80.4]	9.53 [1,3;20,3]	6.5 [2;13]	25,2 [133;2,8]
3 hónapos - < 1 év	2 mg/ttkg	37	5670 [1800,11900]	144 [48,8;294]	18,4 [4,43;41.5]	5,09 [2;13]	22,9 [15,5;30,3]
1 - < 2 éves	2 mg/ttkg	8	3260 [1670,5970]	95,5 [33,1;215]	10,0 [2,02;14.2]	3,56 [1,5;7]	23 [116;38,8]
,2 - < 12 éves	2 mg/ttkg	32	4490 [765,9070]	116 [21,4;272]	15.0 [3,06;32,2]	3,94 [1,5;7,5]	24.2 [17,4;35,3]
	40 mg	64	46501 [1770;9130]	87,1 [31,1;147]	19,1 [7,36;39,2]	5,51 [2,5;10,5]	33,8 [21,7;52,4]
12 - < 18 éves	40 mg	44	3520 [1230;7470]	52,7 [17,5;94,3]	15,5 [5,76;31,2]	4,32 [1,5;7,5]	42,9 [32;69]
	80 mg	13	6600 [2730;11600]	83,7 [43,9;147]	29,6 [12,1;51,7]	5,19 [1;13]	50,7 [34,2;64,5]
18 éves vagy idősebb	40 mg	310	3470 [1440;6350]	47,4 [20,6;86,2]	15,4 [6,36;27,8]	4,67 [1,5;10]	47,7 [31,2;67,5]
	80 mg	338	5880 [2270;11200]	73,4 [27,5;141]	26,2 [10,7;49,4]	5,19 [2;11]	52,8 [33,6;76,2]

* Az adagolási rendek a testsúlyon alapulnak: <20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg - <80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

** Azon korcsoportok esetében, amelyeknél a baloxavir-marboxil ajánlott adagjánál nem történt PK-megfigyelés, a populáció-PK modellezés azt vetíti előre, hogy 22 napos és 3 hónapos kor közötti gyermekeknél 2 mg/ttkg-os dózis a felnőttekhez és az idősebb gyermekekhez hasonló expozíciót eredményez.

***Nincs adat

A baloxavir farmakokinetikáját három hetesnél fiatalabb újszülötteknél nem állapították meg.

Idősek

Száznolcvanegy, ≥ 65 éves beteg összegyűjtött farmakokinetikai adatai azt mutatják, hogy a baloxavir expozíciója a plazmában hasonló volt, mint a ≥ 12 év – 64 éves kor közötti betegekénél.

Májkárosodás

Nem figyeltek meg klinikai szempontból szignifikáns különbséget a baloxavir farmakokinetikájában enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegekénél (Child–Pugh A vagy B stádium), összehasonlítva az egészséges, normál májfunkciójú kontrollcsoporttal.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekénél a farmakokinetikát nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

A vesekárosodás baloxavir-marboxil vagy baloxavir farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem vizsgálták. A vesekárosodás várhatóan nem módosítja a baloxavir-marboxil, illetve a baloxavir eliminációját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos farmakológiai biztonságossági, akut és ismételt dózistoxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok nem utalnak humán kockázatra.

Patkányoknál a PI (prothrombin-idő) és az APTI (aktivált parciális thromboplastin-idő) megnyúlását figyelték meg legalább a humán (AUC_{0-24hr} alapján számított) expozíciós szintet elérő expozíciók mellett, specifikus kísérleti körülmények között, azaz éhomi állapotban, illetve autoklávozott vagy sugárzással kezelt étel adása mellett, és ami csökkent K-vitaminszint/K-vitamin hiányos állapot kialakulásához vezetett. Ilyen hatásokat majmokkal végzett vizsgálatokban nem figyeltek meg az alatt a négyhetes időtartam alatt, amíg a legmagasabb, az AUC_{0-24hr} alapján számított humán expozíció 8-szorosának megfelelő dózist tesztelték. Ezeknek a klinikai relevanciája korlátozott.

A baloxavir-marboxillal karcinogenitási vizsgálatot nem végeztek.

A baloxavir-marboxil mint prodrug és aktív metabolitja, a baloxavir nem tekinthető genotoxikusnak, mivel a bakteriális reverz mutációs tesztek és a tenyésztett emlőssejtekben végzett mikronukleusz tesztek negatív eredményt adtak, illetve a baloxavir-marboxil esetében egy *in vivo* rágcső mikronukleusz teszt is negatív eredményt adott.

A hím, illetve nőstény patkányoknál, az AUC_{0-24hr} -érték alapján számított humán expozíció 5-szörösének megfelelő expozíciót kiváltó dózisban, szájon át adott baloxavir-marboxilnak nem volt hatása a fertilitásra.

Baloxavir-marboxil nem okozott fejlődési rendellenességeket patkányoknál és nyulaknál.

Patkányoknál a baloxavir-marboxil napi adagjaival végzett orális embrio-foetális fejlődési vizsgálatban a 6. gesztációs naptól a 17. gesztációs napig, a legmagasabb vizsgált dóziséig, ami az AUC_{0-24hr} -érték alapján meghatározott humán expozíció 5-szörösének megfelelő expozíciót eredményező dózis, nem volt jele anyai vagy magzati toxicitásnak.

Nyulaknál, a maximális ajánlott humán dózist követően kialakuló, AUC_{0-24hr} -érték alapján meghatározott humán expozíció 14-szeresének megfelelő expozíciót kiváltó dózis vetéléshez vezető toxicitást okozott az anyaállatnál, és a vázrendszeri eltérések (nyaki borda) incidenciájának szignifikáns növekedését a magzatoknál. A vázrendszeri eltérések a szomszédos nyaki csigolyák növekedésével eltűntek. Az AUC_{0-24hr} -érték alapján meghatározott humán expozíció 6-szorosának megfelelő expozíciót kiváltó dózis nyulaknál nem okozott mellékhatásokat.

A patkányokkal végzett pre- és posztnatális vizsgálat az AUC_{0-24hr} -érték alapján meghatározott humán expozíció 5-szörösének megfelelő expozíciót kiváltó, legnagyobb tesztelt dóziséig nem mutatott ki sem az anyaállatoknál, sem a kölykeiknél a baloxavir-marboxillal összefüggő nemkívánatos eseményeket.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Laktóz-monohidrát
Kroszkarmellóz-nátrium (E468)
Povidon K25 (E1201)
Mikrokristályos cellulóz (E460)
Nátrium-sztearil-fumarát

Filmbevonat

Hipromellóz (E464)
Talkum (E553b)
Titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Xofluza 20 mg és 40 mg filmtabletta

7 év.

Xofluza 80 mg filmtabletta

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Buborékcsomagolás (OPA/alumíniumfólia/PVC, alumíniumfóliával lezárva).

A csomagok mérete

Xofluza 20 mg filmtabletta

1 buborékcsomagolás 2 db filmtablettát tartalmaz.

Xofluza 40 mg filmtabletta

1 buborékcsomagolás 1 db filmtablettát tartalmaz.
1 buborékcsomagolás 2 db filmtablettát tartalmaz.

Xofluza 80 mg filmtabletta

1 buborékcsomagolás 1 db filmtablettát tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. január 07.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2025. november 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <https://www.ema.europa.eu> található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xofluza 2 mg/ml granulátum belsőleges szuszpenzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A belsőleges szuszpenzió milliliterenként 2 mg baloxavir-marboxilt tartalmaz.

Üvegenként 40 mg baloxavir-marboxilt tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag(ok)

20 ml belsőleges szuszpenzió 1,03 mmol (vagy 23,6 mg) nátriumot és 700 mg maltitot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Granulátum belsőleges szuszpenzióhoz.

Fehér vagy világossárga granulátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az influenza kezelése

A Xofluza a szövődménymentes influenza kezelésére javallott három hetes és annál idősebb betegeknek.

Az influenza posztexpozíciós profilaxisa

A Xofluza az influenza posztexpozíciós profilaxisára javallott három hetes és annál idősebb személyeknek.

A Xofluzát a hivatalos ajánlásokkal összhangban kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az influenza kezelése

Egy egyszeri adag baloxavir-marboxilt kell bevenni a tünetek megjelenésétől számított 48 órán belül, amilyen hamar csak lehet.

Az influenza posztexpozíciós profilaxisa

Egy egyszeri adag baloxavir-marboxilt kell bevenni az ismerten vagy feltételezhetően influenzával fertőzött személlyel történő közeli érintkezést követő 48 órán belül, amilyen hamar csak lehet (lásd 5.1 pont).

Felnőttek, serdülők, gyermekek és csecsemők (≥ három hetes)

A baloxavir-marboxil testtömeg szerint meghatározott egyszeri orális dózisát az 1. táblázat ismerteti.

Azok a felnőttek, serdülők és ≥ 20 ttkg-os gyermekek, akik le tudják nyelni a tablettát, Xofluza tablettát is kaphatnak 40 mg vagy 80 mg dózisban, a beteg testtömegétől függően. A dózisra vonatkozóan lásd a Xofluza tabletták alkalmazási előírását.

1. táblázat: A baloxavir-marboxil adagolása a beteg testtömegétől függően (három hetes és a feletti korban)

A beteg testtömege (ttkg)	A belsőleges szuszpenzió ajánlott egyszeri dózisa	A belsőleges szuszpenzió mennyisége*
< 20 ttkg	2 mg/ttkg	1 ml/ttkg
≥ 20 ttkg – < 80 ttkg	40 mg	20 ml
≥ 80 ttkg	80 mg	40 ml**

*A szuszpenzió mennyisége elkészítés után 22 ml. A pontos mennyiséget a dobozban található szájfecskendővel (szájfecskendőkkkel) kell kimérni, pl. az ajánlott egyszeri 40 mg dózishoz 20 ml szuszpenzió szükséges.

**Ehhez a dózishoz 2 üveg Xofluza granulátum belsőleges szuszpenzióhoz szükséges.

A baloxavir-marboxil szövődménymentes influenza kezelésében vagy az influenza posztexpozíciós profilaxisában történő, ismételt adagolású alkalmazására egyik influenza szezonra vonatkozóan sem áll rendelkezésre klinikai adat.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nem szükséges dózismódosítás az enyhe és közepes fokú (Child–Pugh A vagy B stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél. A baloxavir-marboxil biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh C stádium).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A baloxavir-marboxil biztonságosságát és hatásosságát koraszülötteknél, valamint három hetesnél fiatalabb újszülötteknél nem igazolták. Nincs rendelkezésre álló adat.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő vagy enterális alkalmazásra.

A Xofluza étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont). A belsőleges szuszpenzió elkészítéséhez való granulátumokat és az elkészített szuszpenziót nem szabad étellel összekeverni. Minden olyan keverési mód, ami eltér az ajánlásoktól, az az egészségügyi szakember vagy a felhasználó felelőssége.

A Xofluzát nem szabad olyan készítményekkel együtt alkalmazni, amelyek többértékű kationokat tartalmaznak, mint például a hashajtók, az antacidok, vagy a vasat, cinket, szelént, kalciumot, illetve magnéziumot tartalmazó, szájon át szedhető étrend-kiegészítő készítmények (lásd 4.5 pont).

Ajánlott a Xofluza granulátumból a belsőleges szuszpenziót egészségügyi szakemberrel elkészíttetni, mielőtt a beteg a készítményt megkapja. Ha a beteg vagy a gondozó készíti el a belsőleges szuszpenziót, feltétlenül javasolni kell, hogy elkészítés és beadás előtt olvassák el a Használati utasítást.

A Xofluza granulátum alkalmazás előtti elkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Az elkészítés után a szuszpenzió átlátszatlan, színe szürkésfehér, fehér vagy világossárga.

Az ajánlott dózis enterális tápláláshoz használt szondán keresztül is beadható. A szondát a Xofluza beadása előtt és után is el kell öblíteni vízzel. Kövesse a gyártó utasításait, ha szondán keresztül adja be a gyógyszert, lásd a 6.6. pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nátrium

Ez a gyógyszer 23,6 mg nátriumot tartalmaz 20 ml belsőleges szuszpenzióban, ami az Egészségügyi Világszervezet által felnőtteknek ajánlott napi 2 g maximális nátriumbevitel 1,2%-a.

Maltit

Ez a gyógyszer 700 mg maltitot tartalmaz 20 ml belsőleges szuszpenzióban. Ritkán előforduló, örökletes fruktózintoleranciában szenvedő betegek a gyógyszert nem szedhetik.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatásai a baloxavir-marboxilra vagy aktív metabolitjára, a baloxavirra

A többértékű kationokat tartalmazó készítmények csökkenthetik a baloxavir plazmakoncentrációját. A Xofluzát nem szabad olyan készítményekkel együtt alkalmazni, amelyek többértékű kationokat tartalmaznak, mint például a hashajtók, az antacidok, vagy a vasat, cinket, szelént, kalciumot, illetve magnéziumot tartalmazó, szájon át szedhető étrend-kiegészítő készítmények.

Az influenzavírussal szemben adott immunválasz

Az influenza elleni vakcinák és a baloxavir-marboxil közötti interakciókat elemző vizsgálatokat nem végeztek. Klinikai vizsgálatokban a természetes úton szerzett influenzára alkalmazott Xofluza-kezelés nem gyengítette az influenzára adott normál humorális antitestválaszt.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nincs, vagy csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a baloxavir-marboxil terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan.

Állatkísérletek nem mutattak közvetlen vagy közvetett ártalmas hatásokat a reprodukív toxicitásra vonatkozóan (lásd 5.3 pont).

Elővigyázatosságból a Xofluza alkalmazása terhesség során kerülendő.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a baloxavir-marboxil vagy a baloxavir kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A baloxavir-marboxil és metabolitjai a laktáló patkányok anyatejébe kiválasztódnak.

Az újszülöttre/csecsemőre gyakorolt kockázat nem zárható ki.

Dönteni kell vagy a szoptatás megszakítása vagy a Xofluza-terápia elvetése mellett, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre, illetve a terápia kedvező hatását az anyára nézve.

Termékenység

A baloxavir-marboxillal végzett állatkísérletekben nem figyeltek meg a hímek vagy a nőstények termékenységére kifejtett hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Xofluza nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókat figyeltek meg, beleértve az anaphylaxiát, anaphylaxiás reakciót és a túlérzékenységi reakciók kevésbé súlyos formáit, mint például urticariát és angioödémát. Ezek közül a gyógyszer mellékhatások közül csak az urticariát figyelték meg klinikai vizsgálatokban, melyet becsült gyakorisága alapján a „nem gyakori” gyakorisági kategóriába sorolták.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A baloxavir-marboxil forgalomba hozatalát követően – spontán jelentett esetek és beavatkozással nem járó vizsgálatok alapján – a következő gyógyszer mellékhatásokat azonosították (2. táblázat). A gyógyszer mellékhatások a MedDRA szervrendszer osztályozása szerint kerültek felsorolásra és minden egyes mellékhatás gyakorisági kategóriába való besorolása a következő megállapodás szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek feltüntetésre.

2. táblázat: A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok során felnőttek, serdülők és gyermekek esetében jelentett gyógyszer mellékhatások

Szervrendszer	Mellékhatás (preferált kifejezés [PT-preferred term], MedDRA)	Gyakorisági kategória
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anaphylaxia ^a	Nem ismert
	Anaphylaxiás reakciók ^a	Nem ismert
	Hypersensitivitás ^a	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés ^b	Gyakori
	Hányás ^b	Gyakori
	Ischaemiás colitis ^a	Nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Urticaria ^b	Nem gyakori
	Angioödéma ^a	Nem ismert

^a Klinikai vizsgálatokban nem jelentették.

^b A gyakoriság számítása a befejezett klinikai vizsgálatokon alapul.

Gyermekek és serdülők

A baloxavir-marboxil biztonságossági profilját csecsemőknél és gyermekeknél (három hetes és < 12 éves kor között) a kezeléssel és az expozíciót követő profilaxissal kapcsolatos vizsgálatokból, valamint 5 éves és idősebb betegeknél a háztartásban előforduló influenza átvitelének vizsgálata során gyűjtött adatok alapján határozták meg. A 3. táblázat a klinikai vizsgálatok tapasztalatai alapján azonosított mellékhatásokat mutatja be.

A forgalomba hozatalt követően a gyermekpopulációnál anafilaxiás reakciókat, anafilaxiát, urticariát és angioödémát (arc-, szemhéj- és ajakduzzanat) jelentettek (lásd 2. táblázat).

3. táblázat: Gyermekeknél előforduló gyógyszer mellékhatások, a klinikai vizsgálatok tapasztalatai alapján

Szervrendszer	Mellékhatás (preferált kifejezés [PT-preferred term], MedDRA)	Gyakorisági kategória
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Diarrhoea	Gyakori
	Hányás	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkíütés	Gyakori

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A baloxavir-marboxil túladagolásáról klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően is érkeztek bejelentések. A túladagolásról érkező bejelentések többségében nem számoltak be mellékhatásokról. Az adatok nem elégségesek annak meghatározására, hogy milyen tünetek várhatók túladagolás esetén.

Kezelés

A Xofluzának nincs ismert specifikus antidotuma. Túladagolás esetén általános támogató kezelést kell alkalmazni a betegnél tapasztalt jelek és tünetek alapján.

A baloxavir erősen kötődik a plazmafehérjékhez, ezért nem valószínű, hogy dialízissel jelentős mértékben el lehetne távolítani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás vírusellenes szerek, egyéb vírusellenes szerek. ATC-kód: J05AX25.

Hatásmechanizmus

A baloxavir-marboxil egy prodrug, ami hidrolízissel baloxavirrú, az influenzaellenes aktivitást mutató aktív metabolitá alakul. A baloxavir az influenzavírusra jellemző enzim, a cap-dependens

endonukleázon (CEN) fejt ki hatását, ami a vírus RNS-polimeráz komplexének savas polimeráz- (PA) alegységén található, és ezáltal gátolja az influenzavírus genomjának transzkripcióját, ezzel az influenzavírus replikációját.

In vitro aktivitás

A baloxavir 50%-os gátló koncentrációja (IC_{50}) az enzimgátló vizsgálat szerint az influenza A-vírus esetén 1,4–3,1 nmol/l, az influenza B-vírus esetén 4,5–8,9 nmol/l.

Egy MDCK (*Madin–Darby canine kidney*) sejt kultúrán végzett vizsgálat során a baloxavir hatásának 50%-át kifejtő koncentrációjának (EC_{50}) medián értéke 0,73 nmol/l ($n=31$; tartomány: 0,20–1,85 nmol/l) volt az A/H1N1 altípusú törzsekre, 0,83 nmol/l ($n=33$; tartomány: 0,35–2,63 nmol/l) az A/H3N2 altípusú törzsekre, és 5,97 nmol/l ($n=30$; tartomány: 2,67–14,23 nmol/l) a B törzsekre vonatkozóan.

Egy MDCK sejteket alkalmazó vírustiter-redukciós vizsgálatban a baloxavir hatásának 90%-át kifejtő koncentráció (EC_{90}) értékek a 0,46–0,98 nmol/l tartományban voltak az A/H1N1 és az A/H3N2 altípusú vírusok esetén, 0,80–3,16 nmol/l tartományban a madárinfluenza A/H5N1 és A/H7N9 altípusú vírusai esetén, és 2,21–6,48 nmol/l tartományban a B vírusok esetén.

Rezisztencia

Rezisztencia

Az *in vitro*, illetve klinikai vizsgálatokban kiválasztott PA/I38T/F/M/N/S mutációt vagy PA/T20K mutációt mutató vírusok csökkent érzékenységet mutatnak a baloxavirral szemben.

PA/I38T/F/M/N/S mutációk az influenza A-vírus esetén az EC_{50} -érték 11–57-szeresére történő növekedését, az influenza B-vírus esetén pedig 2–8-szorosára történő növekedését okozták.

A PA/T20K mutáció következtében 7-szeresre nő az influenza B-vírus EC_{50} -értéke.

Abban a négy III. fázisú vizsgálatban, melyben a szövődménymentes influenza kezelését vizsgálták és a háztartásban előforduló influenza átvitelét vizsgáló III.b fázisú vizsgálatban nem figyeltek meg a baloxavirral szemben rezisztenciát a kiindulási izolátumokban. A baloxavir-marboxil-kezelés két, felnőttel, illetve serdülőkorúakkal végzett vizsgálatában a kezelés során kialakuló PA/I38T/F/M/N mutációkat 36/370 (9,7%), illetve 15/290 (5,2%) baloxavir-marboxillal kezelt betegnél észleltek, míg a placebóval kezelt betegeknek egy mutációt sem észleltek.

Az 1 – < 12 éves korú gyermek betegekben végzett III. fázisú vizsgálatban (Ministone-2 [CP40563]) a baloxavir-marboxil kezelési csoportban 57, influenzával fertőzött személyből 11-nél (19,3%) találtak kezelés során kialakuló PA/I38T/M/S mutációkat.

Az < 1 éves csecsemőkön végzett III. fázisú vizsgálatban (Ministone-1 [CP40559]) a baloxavir-marboxil kezelési csoportban 13, influenzával fertőzött személyből 2-nél (15,4%) találtak PA/I38T és PA/T20K mutációkat.

A posztexpozíciós profilaxis III. fázisú vizsgálatában (Blockstone (1719T0834), kezelés során kialakuló PA/I38T/M mutációkat a baloxavir-marboxil-kezelésben részesülő 374 beteg közül 10-nél (2,7%) találtak. PA/I38 szubsztitúciókat a placebokezelésben részesülő csoportban nem találtak, azt a 2 beteget kivéve, akik „rescue” gyógyszerként baloxavir-marboxilt kaptak.

A háztartásban előforduló influenza átvitelének egy III.b fázisú vizsgálatában a baloxavir-marboxil csoportba tartozó 208 influenzával fertőzött index beteg közül 15 betegnél (7,2%) találtak kezelés során kialakuló PA/I38T/M/S mutációkat.

A baloxavir *in vitro* aktív azokkal az influenzavírusokkal szemben, amelyek a neuraminidáz inhibitorokkal szemben rezisztensnek tekinthetők, ideértve a H274Y mutációt hordozó A/H1N1 törzset, az E119V-t és az R292K mutációt hordozó A/H3N2 törzset, az R152K és D198E mutációt hordozó B típusú vírustörzset, a H274Y mutációt hordozó A/H5N1 törzset, és az R292K mutációt hordozó A/H7N9 törzset.

Klinikai vizsgálatok

A szövődménymentes influenza kezelése

Felnőttek és serdülők

A Japánban és az Amerikai Egyesült Államokban folytatott Capstone 1 (1601T0831) vizsgálat egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálat volt, melyben a baloxavir-marboxil tabletta formájában egyszeri, szájon át adott adagjának hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták placebóval és oszeltamivirrel összehasonlítva, szövődménymentes influenzában szenvedő, egyébként egészséges felnőtteknél és serdülőknél (≥ 12 – ≤ 64 év). A betegeket baloxavir-marboxilt (a $40 \text{ kg} - < 80 \text{ kg}$ testtömegű betegek 40 mg -ot, a $\geq 80 \text{ kg}$ testtömegű betegek 80 mg -ot kaptak) vagy 5 napon át napi kétszer 75 mg oszeltamivirt (csak ha 20 évesnél idősebb volt) vagy placebót kapó csoportba randomizálták. Az adagolás a tünetek első megjelenését követő 48 órán belül megtörtént.

Összesen 1436 beteget (közülük 118 beteg ≥ 12 éves és ≤ 17 éves volt) vontak be a vizsgálatba a 2016-2017-es északi féltekén zajló influenzaszegzon idején. A vizsgálatban a túlsúlyban lévő influenzavírus törzs az A/H3 altípus volt (84,8–88,1%), ezt követte a B altípus (8,3–9,0%) és az A/H1N1pdm altípus (0,5–3,0%). Az elsődleges hatásossági végpont a tünetek (köhögés, torokgyulladás, orrdugulás, láz vagy hidegrázás, izom- vagy ízületi fájdalom és fáradékonyság) enyhüléséig eltelt idő (*time to alleviation of symptoms*, TTAS) volt. A placebóhoz képest a baloxavir-marboxil statisztikailag szignifikáns csökkenést váltott ki a TTAS-re vonatkozóan, (lásd 4. táblázat).

4. táblázat: Capstone 1: A tünetek enyhüléséig eltelt idő (baloxavir-marboxil vs. placebo), ITTI populáció

A tünetek enyhüléséig eltelt idő (medián [óra])			
Baloxavir-marboxil 40 mg/80 mg (95%-os CI) N=455	Placebo (95%-os CI) N=230	A baloxavir-marboxil és a placebo közötti különbség (a különbségre vonatkozó 95%-os CI)	P-érték
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

CI: konfidenciaintervallum

*ITTI: A beválogatás szerinti, fertőzött (Intention-to-treat Infected) populáció olyan betegekből állt, akik influenza megerősített diagnózisával kapták a vizsgálati gyógyszert. Az influenza igazolása az 1. napon végzett RT-PCR eredményein alapult.

A baloxavir-marboxillal kezelt csoportot az oszeltamivirral kezelt csoporttal összehasonlítva, a TTAS vonatkozásában nem volt statisztikailag szignifikáns különbség (53,5 óra vs. 53,8 óra).

A $> 0 - \leq 24$ órán át tüneteket mutató betegeknél a medián TTAS 49,3 óra (95%-os CI: 44,0; 53,1) volt a baloxavir-marboxil-csoportban és 82,1 óra (95%-os CI: 62,5; 92,9) a placebocsoportban, a $> 24 - \leq 48$ órán át tüneteket mutató betegeknél a baloxavir-marboxil-csoportban ez az érték 66,2 óra (54,4; 74,7), a placebocsoportban pedig 79,4 óra (69,0; 91,1) volt.

A baloxavir-marboxillal kezelt betegeknél a láz megszűnéséig eltelt medián idő 24,5 óra (95%-os CI: 22,6; 26,6) volt, a placebocsoportban ezzel szemben ez 42,0 óra (95%-os CI: 37,4; 44,6) volt. A láz fennállásának időtartamában nem figyeltek meg különbséget a baloxavir-marboxillal és az oszeltamivirral kezelt csoport között.

A Capstone 2 (1602T0832) vizsgálat egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálat volt, melyben a baloxavir-marboxil tabletta formájában egyszeri, szájon át adott adagjának hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták a placebóhoz és az oszeltamivirhez viszonyítva, olyan,

szövődménymentes influenzában szenvedő felnőtteknél és serdülőknél (≥ 12 év), akiknél legalább egy, komplikációk kialakulására hajlamosító tényezőt kimutattak.

A betegeket egyszeri, szájon át adott baloxavir-marboxilt (a Capstone 1 vizsgálatához hasonlóan itt is testtömeg alapján), 5 napon át napi kétszer 75 mg oszeltamivirt vagy placebót kapó csoportba randomizálták. Az adagolás a tünetek első megjelenését követő 48 órán belül megtörtént.

Összesen 2184 beteg közül 59 beteg ≥ 12 év és ≤ 17 év közötti volt, 446 beteg ≥ 65 év és ≤ 74 év közötti, 142 beteg ≥ 75 év és ≤ 84 év közötti és 14 beteg ≥ 85 éves volt. Ebben a vizsgálatban a túlsúlyban lévő influenzavírus az A/H3 altípus (46,9–48,8%) és az influenza B (38,3–43,5%) vírus volt. Az elsődleges hatásossági végpont az influenza tüneteinek (köhögés, torokgyulladás, fejfájás, orrdugulás, láz vagy hidegrázás, izom- vagy ízületi fájdalom, és fáradékonyság) javulásáig eltelt idő (*time to improvement of influenza symptoms*, TTIS) volt. A placebohoz képest a baloxavir-marboxil statisztikailag szignifikáns csökkenést váltott ki a TTIS-re vonatkozóan, (lásd 5. táblázat).

5. táblázat: Capstone 2: Az influenza tüneteinek javulásáig eltelt idő (baloxavir-marboxil vs. placebo), ITTI populáció

Az influenza tüneteinek javulásáig eltelt idő (medián [óra])			
Baloxavir-marboxil 40 mg/80 mg (95%-os CI) N=385	Placebo (95%-os CI) N=385	A baloxavir-marboxil és a placebo közötti különbség (a különbségre vonatkozó 95%-os CI)	P-érték
73,2 (67,2; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

A baloxavir-marboxillal kezelt csoportot az oszeltamivirrel kezelt csoporttal összehasonlítva, a TTIS vonatkozásában nem volt statisztikailag szignifikáns különbség (73,2 óra vs. 81,0 óra).

A $> 0 - \leq 24$ órán át tüneteket mutató betegeknél a medián TTIS 68,6 óra (95%-os CI:62,4; 78,8) volt a baloxavir-marboxil-csoportban és 99,1 óra (79,1; 112,6) a placebo-csoportban, a $> 24 - \leq 48$ órán áttüneteket mutató betegeknél a baloxavir-marboxil-csoportban ez az érték 79,4 óra (67,9; 96,3), a placebo-csoportban pedig 106,7 óra (92,7; 125,4) volt.

Az A/H3 vírussal fertőzött betegeknél a medián TTIS a baloxavir-marboxillal kezelt csoportnál rövidebb volt a placebo-csoportéhoz képest, míg az oszeltamivirrel kezelt csoportéhoz képest nem (lásd 6. táblázat). A B típusú vírussal fertőzött betegek alcsoportjánál a medián TTIS a baloxavir-marboxillal kezelt csoportnál rövidebbnek bizonyult a placeboval és az oszeltamivirrel kezelt csoportéhoz képest is (lásd 6. táblázat).

6. táblázat: A tünetek javulásáig eltelt idő az influenzavírus altípusai szerint, ITTI populáció

Az influenza tüneteinek javulásáig eltelt idő (óra) Medián [95%-os CI]			
Vírus	Baloxavir-marboxil	Placebo	Oszeltamivir
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

A láz megszűnéséig eltelt medián idő 30,8 óra (95%-os CI: 28,2; 35,4) volt a baloxavir-marboxillal kezelt csoportnál, míg a placebocsoportnál ez az érték 50,7 óra (95%-os CI: 44,6; 58,8) volt. A baloxavir-marboxillal, illetve az oszeltamivirrel kezelt csoport között egyértelmű eltéréseket nem figyeltek meg.

A baloxavir-marboxillal kezelt csoportban az influenzához köthető szövődmények (elhalálozás, hospitalizáció, sinusitis, otitis media, bronchitis és/vagy pneumonia) összesített incidenciája 2,8% volt (388 beteg közül 11), míg a placebocsoportban 10,4% (386 beteg közül 40). A baloxavir-marboxillal kezelt csoportban az influenzához köthető szövődmények – placebocsoporthoz viszonyított – alacsonyabb összesített incidenciája elsősorban a bronchitis (1,8% vs. 6,0%) és a sinusitis (0,3% vs. 2,1%) alacsonyabb összesített incidenciájának volt köszönhető.

Gyermekek (1 – <12 év)

A Ministone-2 (CP40563) egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, aktív kontrolllos vizsgálat volt, amelynek célja a baloxavir-marboxil granulátum belsőleges szuszpenzióhoz egyszeri orális adagja biztonságosságának, hatásosságának és farmakokinetikájának kiértékelése volt az oszeltamivirrel összehasonlítva egyébként egészséges, influenzaszerű tünetekkel küzdő (1 és < 12 év közötti) gyermekeknél.

Összesen 173 beteget randomizáltak 2:1 arányban, mely szerint voltak, akik egy egyszeri, testtömeg alapján számított baloxavir-marboxil adagot kaptak (2 mg/ttkg a 20 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek vagy 40 mg a 20 kg és annál nagyobb testtömegű betegeknek) és voltak, akik oszeltamivirt kaptak (testtömeg alapján meghatározott adagban) 5 napon keresztül. A betegek szükség esetén paracetamolt kaphattak. A vizsgálatba olyan betegeket is bevontak, akiknél szövődmények kialakulására hajlamosító személyes tényezők álltak fenn (14% [25/173]). Ebben a vizsgálatban az uralkodó influenzavírus törzs az A/H3 altípus volt. Az elsődleges cél a baloxavir-marboxil egyszeri adagja biztonságosságának összehasonlítása volt a naponta kétszer 5 napon át alkalmazott oszeltamivirrel. A másodlagos cél a baloxavir-marboxil és az oszeltamivir hatásosságának összehasonlítása volt a hatásossági végpontok alapján, ideértve az influenza jeleinek és tüneteinek (köhögés és nasalis tünetek, a normális egészségi állapot és aktivitás visszatérésig eltelt idő és a láz időtartama) enyhüléséig eltelt időt.

Az influenza jeleinek és tüneteinek enyhüléséig eltelt idő a baloxavir-marboxil (medián 138,1 óra [95%-os CI: 116,6; 163,2]) és az oszeltamivir (medián 150 óra [95%-os CI: 115,0; 165,7]) kezelési csoportot összehasonlítva hasonló volt, lásd a 7. táblázatot.

7. táblázat: Az influenza jeleinek és tüneteinek enyhüléséig eltelt idő, ITTI populáció

A tünetek enyhüléséig eltelt idő (medián [óra])	
Baloxavir-marboxil (95%-os CI) N=80	Oszeltamivir (95%-os CI) N=43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

A láz medián időtartama hasonló volt a baloxavir-marboxillal kezelt (41,2 óra [95%-os CI: 24,5; 45,7]) és az oszeltamivirrel kezelt csoport (46,8 óra [95%-os CI: 30,0; 53,5]) között.

Az influenzával kapcsolatos szövődmények (halál, kórházi kezelés, pneumonia, bronchitis, sinusitis, otitis media, encephalitis/encephalopathia, lázgörcsök, myositis) összesített előfordulási gyakorisága 7,4% (6/81 beteg) volt a baloxavir-marboxil csoportban és 7% (3/43) az oszeltamivir csoportban. Az otitis media előfordulási gyakorisága 3,7 % (3/81 beteg) volt a baloxavir-marboxil csoportban és 4,7 % (2/43 beteg) az oszeltamivir csoportban. Sinusitis, pneumonia és bronchitis egy-egy betegnél fordult elő a baloxavir-marboxil csoportban, és lázgörcs egy betegnél fordult elő az oszeltamivir-csoportban.

Csecsemők (< 1 éves)

A Ministone-1 (CP40559) multicentrikus, egy karú, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amelyben a baloxavir-marboxil egyszeri orális dózisának biztonságosságát, farmakokinetikáját és hatásosságát értékelték influenzaszerű tünetekkel érintett, < 1 éves csecsemőknél. A legfiatalabb beválasztott beteg három hetes volt. A hatásosság < 1 évre történő extrapolációja a felnőttek és idősebb gyermekek expozíciójának egyeztetésén alapult.

Összesen 48 beteg kapott egyszeri, orális dózisban baloxavir-marboxilt a testtömege és az életkora alapján (2 mg/ttkg a ≥ 3 hónapos betegeknek [N=39], 1 mg/ttkg a ≥ 4 hetes – <3 hónapos betegeknek [N=8]). Ebben a vizsgálatban az uralkodó influenzavírustörzs az A/H3 altípus volt. Az elsődleges cél a baloxavir-marboxil egyszeri, orális dózisa biztonságosságának és farmakokinetikájának meghatározása volt. A másodlagos cél a baloxavir-marboxil hatásosságának meghatározása volt a hatásossági végpontok alapján, ideértve az influenza jeleinek és tüneteinek (köhögés és nasalis tünetek, a normális egészségi állapot és aktivitás visszatérésig eltelt idő és a láz időtartama) enyhüléséig eltelt időt. Nem azonosítottak új gyógyszerbiztonsági aggályokat.

Az influenza posztexpozíciós profilaxisa

A Blockstone (1719T0834) vizsgálat egy 749 személy bevonásával Japánban végzett, III. fázisú, randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálat volt, melyben a placebohoz képest a baloxavir-marboxil egyszeri, tabletta vagy granulátum formájában szájon át adott adagjának hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták az influenza posztexpozíciós profilaxisára vonatkozóan. Az alanyok olyan kontaktok voltak, akik az influenzavírussal elsőként megfertőződött betegekkel közös háztartásban éltek.

A 607, ≥ 12 éves és 142 1 - < 12 éves vizsgálati személy vagy baloxavir-marboxilt kapott, a kezelést értékelő vizsgálatokhoz hasonlóan a testtömegüknek megfelelő dózisban, vagy pedig placebót. Az alanyok nagy részét (73%) az elsőként megfertőződött betegek első tüneteinek megjelenéséhez képest 24 órán belül vonták be.

Az elsőként megfertőződött betegek esetében a túlsúlyban lévő vírustörzs az A/H3 altípus (48,6%) és az A/H1N1pdm altípus (47,5%) volt, melyeket az influenza B-vírustörzs (0,7%) követett.

Az elsődleges hatásossági végpont azoknak az egy háztartásban élő személyeknek az aránya volt, akik megfertőződtek az influenzavírussal, belázasodtak és legalább egy légzőszervi tünetet mutattak az 1. nap és a 10. nap közötti időszakban.

A baloxavir-marboxillal kezelt csoportban statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb, 1,9% volt a laboratóriumban megerősített klinikai influenzában szenvedő alanyok aránya a placebocsoportban tapasztalt 13,6%-hoz képest (lásd 8. táblázat).

8. táblázat: Az influenzavírussal fertőzött, lázas, legalább egy légzőszervi tünetet mutató személyek aránya (baloxavir vs. placebo)

Az influenzavírussal fertőzött, lázas, legalább egy légzőszervi tünetet mutató személyek aránya (%) mITT (modified intention-to-treat, módosított, bevéasztás szerinti) populáció			
Baloxavir-marboxil (95%-os CI)	Placebo (95%-os CI)	Korrigált kockázati arány (95%-os CI a kockázati arányra)	P-érték
N = 374 1,9 (0,8; 3,8)	N = 375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
A 12 éves vagy idősebb, influenzavírussal fertőzött, lázas, legalább egy légzőszervi tünetet mutató személyek aránya (%)			
N = 303 1,3 (0,4; 3,3)	N = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Az 1 < 12 éves, influenzavírussal fertőzött, lázas és legalább egy légzőszervi tünetet mutató személyek aránya (%)			
N = 71 4,2 (0,9; 1,9)	N = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

* mITT: módosított bevéasztás szerinti (modified intention-to-treat). Az influenzavírussal fertőzött nulladik betegekkel közös háztartásban élők közül az mITT-populációba tartozott minden olyan randomizált alany, akik megkapták a vizsgálati gyógyszert, és akikre vonatkozóan rendelkezésre álltak hatásossági adatok a vizsgálat elkezdése után.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A szájon át történő alkalmazás után a baloxavir-marboxil nagymértékben átalakul baloxavirré, mely az aktív metabolitja. A baloxavir-marboxil plazmakoncentrációja nagyon alacsony vagy a mennyiségi meghatározás határértéke alatt van (< 0,100 ng/ml).

A baloxavir farmakokinetikai (PK) paramétereit egészséges felnőtteken és influenzaszerű tünetekkel rendelkező betegeken vizsgálták. Baloxavir farmakokinetikáját legjobban egy olyan populációs PK modell írta le, amely kétkompartmentes diszpozíciós modellt alkalmazott elsőrendű abszorpció és eliminációs folyamatokkal, valamint egy szigmoid- E_{max} modellt a csecsemők életkorral összefüggő clearance éréseinek mennyiségi meghatározására. Az eredmények szerint a testtömeg és a rassz jelentős hatást gyakorol a farmakokinetikára.

Felnőtteknél a baloxavir-marboxil terápiás dózisokban történő egyszeri beadása után a baloxavir becsült átlagos AUC_{0-inf} értéke 9580 és 4750 ng.óra/ml, a becsült átlagos C_{max} pedig 95,2 és 62,4 ng/ml volt az ázsiai és nem ázsiai populációban.

A baloxavir-marboxil éhgyomorra bevett egyszeri, szájon át alkalmazott 80 mg-os adagját követően a plazma csúcskoncentráció (t_{max}) eléréséhez szükséges idő körülbelül 4 óra. A baloxavirnak– a baloxavir-marboxil szájon át történő alkalmazása utáni– abszolút biohasznosulását nem határozták meg.

A táplálék hatása

Egy, a táplálék hatását elemző vizsgálatban, amelyben egészséges önkénteseknél 40 mg-os baloxavir-marboxil adagot alkalmaztak, a baloxavir maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) és a görbe alatti terület (AUC_{0-inf}) értékei 48 %-kal (geometriai átlag (CV %) 67,6 (40,0) vs. 130 (24,1) ng/ml), illetve 36 %-kal (geometriai átlag (SD) 4540 (38,8) vs. 7090 (19,6) ng.óra/ml) csökkentek, ha étellel adták be (az étel kalóriatartalma körülbelül 400–500 kcal volt, ebből 150 kcal zsírból származott), az éhomi állapottal összehasonlítva.

Étel jelenléte a t_{max} értéket nem változtatta meg. A klinikai vizsgálatokban a baloxavir hatásosságára vonatkozóan nem figyeltek meg klinikailag releváns különbséget az étkezés közben vagy éhgyomorra történő adagolása között.

Eloszlás

Egy *in vitro* vizsgálatban a baloxavir emberi szérumfehérjéhez, elsődlegesen az albuminhoz való kötődése 92,9–93,9% volt. A baloxavir-marboxil egyszeri, szájon át adott adagjának bevitelét követően a baloxavir látszólagos megoszlási térfogata a terminális eliminációs fázisban (V_z/F), a kaukázusi személyeknél körülbelül 1180 l, a japánoknál 647 l volt.

A populációs PK paraméter becsült értékei 260 l a látszólagos perifériás térfogat eloszlásra (V_p/F), valamint 489 l és 735 l a látszólagos centrális térfogat eloszlásra (V_c/F) voltak az ázsiai és a nem ázsiai populációban.

Biotranszformáció

A baloxavirt elsődlegesen az UGT1A3 metabolizálja, melynek során glükuronid képződik, kismértékben pedig a CYP3A4, ami szulfoxiddá alakítja.

Gyógyszer–gyógyszer-interakciós vizsgálatok

In vitro és *in vivo* gyógyszer–gyógyszer-interakciós vizsgálatok alapján a baloxavir és a baloxavir-marboxil várhatóan nem gátolja a CYP- vagy UGT-családok izoenzimeit, és nem idéznek elő releváns mértékű CYP-enzim-indukciót.

In vitro transzporter vizsgálatok és *in vivo* gyógyszer–gyógyszer interakciós vizsgálatok alapján nem várható releváns farmakokinetikai interakció a baloxavir-marboxil vagy a baloxavir és azon gyógyszerek között, amelyek a következő transzportereknek a szubsztrátjai: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 és MATE2K.

Kiválasztás

A [^{14}C]-izotóppal jelölt baloxavir-marboxil egyszeri, szájon át alkalmazott 40 mg-os adagjának bevitelét követően a beadott dózis teljes radioaktivitásának 80,1%-a a széklettel, 14,7%-a a vizelettel ürült (a beadott dózis 3,3%-a baloxavir formájában a vizelettel, 48,7%-a a széklettel választódott ki).

Elimináció

Populációs PK analízisek a baloxavir látszólagos orális clearance-ét (CL/F) 5,47, illetve 11,02 l/óra értékre becsülték az ázsiai, illetve a nem ázsiai populációkban.

A baloxavir látszólagos terminális eliminációs felezési ideje ($t_{1/2,z}$) a baloxavir-marboxil egyszeri, szájon át alkalmazott dózisa után kaukázusi felnőttek esetében 79,1 óra, a serdülőknél 50,3 óra, a gyermekek esetében pedig 29,4 óra. A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a baloxavir látszólagos orális clearance-e (CL/F) és látszólagos megoszlási térfogata a centrális kompartmentben (V_c/F) a testtömeggel együtt nőtt, különböző kitevőkkel, ezért a felezési idő rövidebb az alacsonyabb testtömegű betegeknél (azaz rövidebb a $t_{1/2}$ gyermekeknél és serdülőknél, mint a felnőtteknél (lásd. 9. táblázat és „Rassz” alpont alább).

9. táblázat A baloxavir felezési ideje életkor és rassz szerint

	< 12 év		≥ 12 év	
	Nem ázsiai	Ázsiai	Nem ázsiai	Ázsiai
t_{1/2} (óra) Átlag (SD)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

Linearitás/nem-linearitás

A baloxavir-marboxil egyszeri, szájon át adott dózisának bevitelét követően a baloxavir a 6 mg és a 80 mg közötti dózistartományban lineáris farmakokinetikát mutatott.

Különleges betegcsoportok

Testtömeg

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a testtömeg szignifikáns kovariánsa a baloxavir farmakokinetikájának, függetlenül az életkortól. A baloxavir-marboxil ajánlott dózisa a testtömeg alapján kerül meghatározásra mind a felnőtt, mind pedig a gyermek-, illetve serdülőkorú betegeknél (lásd 4.2 pont).

Nem

Egy populációs farmakokinetikai elemzés eredményei alapján a vizsgálati alanyok neme nem befolyásolja klinikailag jelentős mértékben a baloxavir farmakokinetikáját. A beteg neme alapján nincs szükség dózismódosításra.

Rassz

Egy populációs farmakokinetikai elemzés eredményei alapján a rassz, a testtömeg mellett, a baloxavir életkortól független CL/F és Vc/F kovariánsa, azonban a baloxavir-marboxil dózisát a rassz alapján nem kell módosítani.

Életkor

Egy populációs farmakokinetikai elemzés, ami 1–85 éves személyek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok során mért baloxavir plazmakoncentrációk adatait használta fel, nem mutatta ki, hogy az életkor releváns kovariánsa lenne a baloxavir farmakokinetikájának. Egy populációs PK-elemzésben, amelyben 57, egy évesnél fiatalabb csecsemő vett részt, az életkor szignifikánsan befolyásolta a baloxavir CL/F-értékét; a becsült fejlődési felezési idő 38,3 hétnek adódott. A baloxavir-marboxil dózisát azonban az életkor alapján nem kell módosítani.

Gyermekek

A baloxavirról három hetes és < 12 éves kor közötti betegek körében gyűjtöttek farmakokinetikai adatokat. A testtömeg alapú adagolási rend (2 mg/ttkg 20 ttkg-ig és 40 mg 20 ttkg esetén és a felett) a gyermekpopuláció különböző testtömeg-kategóriáiban hasonló baloxavir-expozíciót biztosít, mint amelyet a baloxavir-marboxil testtömeg alapján meghatározott terápiás adagolása felnőtteknél (40 mg a < 80 kg-os felnőtt betegek számára, illetve 80 mg a ≥ 80 kg-os felnőtt betegek számára) az ázsiai, illetve nem ázsiai populációkban egyaránt) (lásd 10. táblázat).

10. táblázat: A baloxavir átlagos (5.–95. percentilis) farmakokinetikai paramétereit 3 hetes és idősebb, nem ázsiai betegekben, akik egyszeri orális baloxavir marboxil kezelést kaptak

Életkori csoportok	Adagolási rendek*	N	AUC _{0-inf} (ng.hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)	t _{max} (óra)	t _{1/2} (óra)
22 – < 28 napos	1 mg/ttkg* *	1	2640 [NA,NA]***	66,9 [NA,NA]	8,71 [NA,NA]	5 [NA,NA]	23,4 [NA,NA]
28 napos – <3 hónapos	1 mg/ttkg* *	8	2580 [864, 4880]	57,1 [37,1; 80,4]	9,53 [1,3; 20,3]	6,5 [2, 13]	25,2 [13; 32,8]
3 hónapos – < 1 éves	2 mg/ttkg	37	5670 [1800, 11900]	144 [48,8; 294]	18,4 [4,43; 41,5]	5,09 [2, 13]	22,9 [15,5; 30,3]
1 – < 2 éves	2 mg/ttkg	8	3260 [1670, 5970]	95,5 [33,1; 215]	10,0 [2,02; 14,2]	3,56 [1,5; 7]	23 [11,6; 38,8]
2 – < 12 éves	2 mg/ttkg	32	4490 [765, 9070]	116 [21,4; 272]	15,0 [3,06; 32,2]	3,94 [1,5; 7,5]	24,2 [17,4; 35,3]
	40 mg	64	4650 [1770, 9130]	87,1 [31,1; 147]	19,1 [7,36; 39,2]	5,51 [2,5; 10,5]	33,8 [21,7; 52,4]
12 – < 18 éves	40 mg	44	3520 [1230, 7470]	52,7 [17,5; 94,3]	15,5 [5,76; 31,2]	4,32 [1,5; 7,5]	42,9 [32, 69]
	80 mg	13	6600 [2730, 11600]	83,7 [43,9; 147]	29,6 [12,1; 51,7]	5,19 [1, 13]	50,7 [34,2; 64,5]
18 éves és idősebb	40 mg	310	3470 [1440, 6350]	47,4 [20,6; 86,2]	15,4 [6,36; 27,8]	4,67 [1,5; 10]	47,7 [31,2; 67,5]
	80 mg	338	5880 [2270, 11200]	73,4 [27,5; 141]	26,2 [10,7; 49,4]	5,19 [2, 11]	52,8 [33,6; 76,2]

* Az adagolási rendek a testsúlyon alapulnak: <20 kg: 2 mg/ttkg; ≥ 20 kg - <80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

** Azon korcsoportok esetében, amelyeknél a baloxavir-marboxil ajánlott adagjánál nem történt PK-megfigyelés, a populáció-PK modellezés azt vetíti előre, hogy 22 napos és 3 hónapos kor közötti gyermekeknél 2 mg/kg-os adag a felnőttekhez és az idősebb gyermekekhez hasonló expozíciót eredményez.

***Nincs adat

A baloxavir farmakokinetikáját három hetesnél fiatalabb újszülötteknél nem állapították meg.

Idősek

Száznolcvanegy, ≥ 65 éves beteg összegyűjtött farmakokinetikai adatai azt mutatják, hogy a baloxavir expozíciója a plazmában hasonló volt, mint a 12 év – 64 éves kor közötti betegeknek.

Májkárosodás

Nem figyeltek meg klinikai szempontból szignifikáns különbséget a baloxavir farmakokinetikájában enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknek (Child–Pugh A vagy B stádium), összehasonlítva az egészséges, normál májfunkciójú kontrollcsoporttal.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek a farmakokinetikát nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

A vesekárosodás baloxavir-marboxil vagy baloxavir farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem vizsgálták. A vesekárosodás várhatóan nem módosítja a baloxavir-marboxil, illetve a baloxavir eliminációját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományosfarmakológiai biztonságossági, akut és ismételt dózistoxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok nem utalnak humán kockázatra.

Patkányoknál a PI (prothrombin idő) és az APTI (aktivált parciális thromboplastin idő) megnyúlását figyelték meg legalább a humán (AUC_{0-24hr} alapján számított) expozíciós szintet elérő expozíciók mellett, specifikus kísérleti körülmények között, azaz éhomi állapotban, illetve autoklávozott vagy sugárzással kezelt étel adása mellett, és ami csökkent K-vitaminszint/K-vitamin hiányos állapot kialakulásához vezetett. Ilyen hatásokat majmokkal végzett vizsgálatokban nem figyeltek meg az alatt a négyhetes időtartam alatt, amíg a legmagasabb, az AUC_{0-24hr} alapján számított humán expozíció 8-szorosának megfelelő dózist tesztelték. Ezeknek a klinikai relevanciája korlátozott.

A baloxavir-marboxillal karcinogenitási vizsgálatot nem végeztek.

A baloxavir-marboxil mint prodrug és aktív metabolitja, a baloxavir nem tekinthető genotoxikusnak, mivel a bakteriális reverz mutációs tesztek és a tenyésztett emlősejtekben végzett mikronukleusz tesztek negatív eredményt adtak, illetve a baloxavir-marboxil esetében egy *in vivo* rágcső mikronukleusz teszt is negatív eredményt adott.

A hím, illetve nőtény patkányoknál, az AUC_{0-24hr} -érték alapján számított humán expozíció 5-szörösének megfelelő expozíciót kiváltó dózisban, szájon át adott baloxavir-marboxilnak nem volt hatása a fertilitásra.

Baloxavir-marboxil nem okozott fejlődési rendellenességeket patkányoknál és nyulaknál.

Patkányoknál a baloxavir-marboxil napi adagjaival végzett orális embrio-foetális fejlődési vizsgálatban a 6. gesztációs naptól a 17. gesztációs napig, a legmagasabb vizsgált dóziséig, ami az AUC_{0-24hr} -érték alapján meghatározott humán expozíció 5-szörösének megfelelő expozíciót eredményező dózis, nem volt jele anyai vagy magzati toxicitásnak.

Nyulaknál, a maximális ajánlott humán dózist követően kialakuló, AUC_{0-24hr} -érték alapján meghatározott humán expozíció 14-szeresének megfelelő expozíciót kiváltó dózis veteléshez vezető toxicitást okozott az anyaállatnál, és a vázrendszeri eltérések (nyaki borda) incidenciájának szignifikáns növekedését a magzatoknál. A vázrendszeri eltérések a szomszédos nyaki csigolyák növekedésével eltűntek. Az AUC_{0-24hr} -érték alapján meghatározott humán expozíció 6-szorosának megfelelő expozíciót kiváltó dózis nyulaknál nem okozott mellékhatásokat.

A patkányokkal végzett pre- és posztnatális vizsgálat az AUC_{0-24hr} -érték alapján meghatározott humán expozíció 5-szörösének megfelelő expozíciót kiváltó, legnagyobb tesztelt dóziséig nem mutatott ki sem az anyaállatoknál, sem a kölykeiknél a baloxavir-marboxillal összefüggő nemkívánatos eseményeket.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Vízmentes koloid szilícium-dioxid (E551)
Hipromellóz (E464)
Maltit (E965)
Mannit (E421)
Povidon K25 (E1201)
Nátrium-klorid
Eperaroma (propilénglikolt tartalmaz)
Szukralóz (E955)
Talkum (E553b)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

Elkészítés után 10 órán belül fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Elkészítés előtt: Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

Elkészítés után: Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

III-as típusú barna üveg garanciazáras és gyermekbiztos csavaros kupakkal lezárva.

A doboz tartalma: 1 db üveg, 1 db, üvegbe nyomható adapter, 1 db adagoló pohár, 1 db 3 ml-es, narancssárga dugattyúval ellátott szájfecskendő és 1 db 10 ml-es, átlátszó dugattyúval ellátott szájfecskendő.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Ne rázza fel az üveget!
Kerülje a bőrkontaktust!

Ajánlott a Xofluza granulátumból a belsőleges szuszpenziót egészségügyi szakemberrel elkészíttetni, mielőtt a beteg a készítményt megkapja. Szükség esetén a beteg vagy a gondozó is elkészítheti a belsőleges szuszpenziót. Az egészségügyi szakembernek segítséget kell adnia a betegnek vagy az ápolónak a szuszpenzió elkészítésére vonatkozóan, és feltétlenül javasolnia kell, hogy az elkészítés és beadás előtt olvassa el a használati utasítást.

A Xofluza granulátumból elkészített belsőleges szuszpenziót azonnal, de legkésőbb az elkészítést követő 10 órán belül be kell venni. Amennyiben az elkészítést követő 10 órán belül a szuszpenziót nem használták fel, meg kell semmisíteni.

A belsőleges szuszpenzió elkészítése

1. Finoman ütögesse meg az üveg alját, hogy a granulátum fellazuljon.
2. Mérőpohár segítségével mérjen ki 20 ml ivóvizet, és adja hozzá a granulátumhoz.
3. Ne rázza az üveget.
4. A granulátumok egyenletes szuszpendálásához finoman mozgassa körkörösén a szuszpenziót.
5. Írja rá az üveg címkéjére azt az időpontot, ami után a szuszpenziót meg kell semmisíteni:
„Megsemmisítendő: után” (10 órával az elkészítést követően).
6. Írja rá, hogy mekkora térfogatú belsőleges szuszpenziót kell felszívni (2 mg/ml), a testtömeget figyelembe véve (lásd 1. táblázat).

Az elkészítés után a szuszpenzió átlátszatlan, színe szürkésfehér, fehér vagy világossárga.

A Xofluza granulátum belsőleges szuszpenzióhoz elkészítésére és alkalmazására vonatkozó részletes tájékoztatásért olvassa el a csomagolásban található Használati utasítást.

Olvassa el a gyártó által mellékelte használati utasításban az enterális tápszonda méreteire vonatkozó részt.

Enterális tápszondán keresztül történő beadáshoz a szuszpenziót enterális fecskendővel kell felszívni. Az enterális beadás előtt és után 1 ml vízzel öblítse át.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1500/005

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. január 7.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2025. november 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<https://www.ema.europa.eu> található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xofluza 10 mg granulátum tasakban
Xofluza 30 mg granulátum tasakban
Xofluza 40 mg granulátum tasakban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Xofluza 10 mg granulátum tasakban

500 mg granulátumot tartalmaz tasakonként, ami 10 mg baloxavir-marboxilnak felel meg.

Ismert hatású segédanyagok

Kevesebb mint 1 mmol (23,0 mg) nátriumot és 175 mg maltitot tartalmaz 10 mg-os tasakonként.

Xofluza 30 mg granulátum tasakban

1500 mg granulátumot tartalmaz tasakonként, ami 30 mg baloxavir-marboxilnak felel meg.

Ismert hatású segédanyagok

Kevesebb mint 1 mmol (23,0 mg) nátriumot és 525 mg maltitot tartalmaz 30 mg-os tasakonként.

Xofluza 40 mg granulátum tasakban

2000 mg granulátumot tartalmaz tasakonként, ami 40 mg baloxavir-marboxilnak felel meg.

Ismert hatású segédanyagok

40 mg-os tasakonként 1,03 mmol (vagy 23,6 mg) nátriumot és 700 mg maltitot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Granulátum tasakban.
Fehér vagy világossárga granulátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az influenza kezelése

A Xofluza a szövődménymentes influenza kezelésére javallott 3 hetes és annál idősebb betegeknél.

Az influenza posztexpozíciós profilaxisa

A Xofluza az influenza posztexpozíciós profilaxisára javallott 3 hetes és annál idősebb személyeknél.

A Xofluzát a hivatalos ajánlásokkal összhangban kell alkalmazni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az influenza kezelése

Egy egyszeri adag baloxavir-marboxilt kell bevenni a tünetek megjelenésétől számított 48 órán belül, amilyen hamar csak lehet.

Az influenza posztexpozíciós profilaxisa

Egy egyszeri adag baloxavir-marboxilt kell bevenni az ismertén vagy feltételezhetően influenzával fertőzött személlyel történő közeli érintkezést követő 48 órán belül, amilyen hamar csak lehet (lásd 5.1 pont).

Felnőttek, serdülők, gyermekek és kisgyermekek (≥ 3 hetes)

A baloxavir-marboxil ajánlott egyszeri, orális dózisát testtömegtől függően határozzuk meg (lásd 1. táblázat).

Azok a felnőttek, serdülők és 20 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, akik le tudják nyelni a tablettákat, a granulátum forma helyett kaphatnak Xofluza tablettát 40 mg-os vagy 80 mg-os adagban, a beteg testtömegétől függően. Az adagolásra vonatkozó információkat lásd a Xofluza tabletták alkalmazási előírásában.

1. táblázat: A baloxavir-marboxil adagolása a beteg testtömegétől függően (3 hetes és a feletti korban)

A beteg testtömege (kg)	A baloxavir-marboxil ajánlott testtömeg alapú dóziskategóriás adagolása^a
< 9 kg	2 mg/ttkg ^b
≥ 9 - < 15 kg	20 mg ^c
≥ 15 - < 20 kg	30 mg
≥ 20 - < 80 kg	40 mg
≥ 80 kg	80 mg ^d

^a A testtömeg alapú dóziskategóriás adagolás a 9 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegekre vonatkozik. 9 kg-nál kisebb testtömeg esetén a testtömeg alapján történő adagolást alkalmazandó.

^b A szuszpenziót (2 mg/ml) egészségügyi szakembernek kell elkészítenie és beadnia. A 2 mg/ttkg adaghoz 40 mg-os tasak szükséges. A szuszpenzióból kilogrammonként (testtömegkilogrammonként) 1 ml-t kell beadni, pl. egy 8 kg-os gyermeknek 8 ml szuszpenziót kell kapnia.

^c A dózishoz 2 db Xofluza 10 mg granulátumot tartalmazó tasak szükséges.

^d A dózishoz 2 db Xofluza 40 mg granulátumot tartalmazó tasak szükséges.

A baloxavir-marboxil szövődmenymentes influenza kezelésében vagy az influenza posztexpozíciós profilaxisában történő, ismételt adagolású alkalmazására egyik influenza szezonra vonatkozóan sem áll rendelkezésre klinikai adat.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nem szükséges dózismódosítás az enyhe és közepes fokú (Child–Pugh A vagy B stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél. A baloxavir-marboxil biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh C stádium).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A baloxavir-marboxil biztonságosságát és hatásosságát koraszülötteknél és 3 hetesnél fiatalabb gyermekeknél nem igazolták. Nincs rendelkezésre álló adat.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő vagy enterális alkalmazásra.

A Xofluza étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető (lásd 5.2 pont). A granulátumot és az ivóvízzel elegyített granulátumokat nem szabad étellel keverni a beadás megkönnyítése érdekében. Az ajánlásokon kívüli keverés az egészségügyi szakember vagy a felhasználó felelőssége.

A Xofluzát nem szabad olyan készítményekkel együtt alkalmazni, amelyek többértékű kationokat tartalmaznak, mint például a hashajtók, az antacidok, vagy a vasat, cinket, szelént, kalciumot, illetve magnéziumot tartalmazó, szájon át szedhető táplálék-kiegészítő készítmények (lásd 4.5 pont).

A Xofluza granulátum alkalmazás előtti elkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Az ajánlott dózis enterális tápláláshoz használt szondán keresztül is beadható. A szondát a Xofluza beadása előtt és után is el kell öblíteni vízzel. Kövesse a gyártó utasításait, ha szondán keresztül adja be a gyógyszert, lásd a 6.6. pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nátrium

A 10 mg-os és 30 mg-os granulátum tasakonként kevesebb mint 23 mg nátriumot tartalmaz, azaz lényegében "nátriummentes".

A 40 mg granulátum tasakonként 23,6 mg nátriumot tartalmaz, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,2 % -ának felnőtteknél.

Maltit

Ez a gyógyszer 175 mg, 525 mg, illetve 700 mg maltitot tartalmaz, sorrendben a 10 mg-os, 30 mg-os, illetve 40 mg-os, granulátumot tartalmazó tasakonként. Ritkán előforduló, örökletes fruktózintoleranciában szenvedő betegek a gyógyszert nem szedhetik.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatásai a baloxavir-marboxilra vagy aktív metabolitjára, a baloxavirra

A többértékű kationokat tartalmazó készítmények csökkenthetik a baloxavir plazmakoncentrációját. A Xofluzát nem szabad olyan készítményekkel együtt alkalmazni, amelyek többértékű kationokat

tartalmaznak, mint például a hashajtók, az antacidok, vagy a vasat, cinket, szelént, kalciumot, illetve magnéziumot tartalmazó, szájon át szedhető étrend-kiegészítő készítmények.

Az influenzavírussal szemben adott immunválasz

Az influenza elleni vakcinák és a baloxavir-marboxil közötti interakciókat elemző vizsgálatokat nem végeztek. Klinikai vizsgálatokban a természetes úton szerzett influenzára alkalmazott Xofluza-kezelés nem gyengítette az influenzára adott normál humorális antitestválaszt.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nincs, vagy csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a baloxavir-marboxil terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan.

Állatkísérletek nem mutattak közvetlen vagy közvetett ártalmas hatásokat a reprodukív toxicitásra vonatkozóan (lásd 5.3 pont).

Elővigyázatosságból a Xofluza alkalmazása terhesség során kerülendő.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a baloxavir-marboxil vagy a baloxavir kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A baloxavir-marboxil és metabolitjai a laktáló patkányok anyatejébe kiválasztódnak.

Az újszülöttre/csecsemőre gyakorolt kockázat nem zárható ki.

Dönteni kell, vagy a szoptatás megszakítása vagy a Xofluza-terápia mellőzése mellett, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre, illetve a terápia kedvező hatását az anyára nézve.

Termékenység

A baloxavir-marboxillal végzett állatkísérletekben nem figyeltek meg a hímek vagy a nőtények termékenységére kifejtett hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Xofluza nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókat figyeltek meg, beleértve az anaphylaxiát, anaphylaxiás reakciót és a túlérzékenységi reakciók kevésbé súlyos formáit, mint például urticariát és angioödémát. Ezek közül a gyógyszer mellékhatások közül csak az urticariát figyelték meg klinikai vizsgálatokban, melyet becslést gyakorisága alapján a „nem gyakori” gyakorisági kategóriába sorolták.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A baloxavir-marboxil forgalomba hozatalát követően – spontán jelentett esetek és beavatkozással nem járó vizsgálatok alapján – a következő gyógyszer mellékhatásokat azonosították (2. táblázat). A gyógyszer mellékhatások a MedDRA szervrendszer osztályozása szerint kerültek felsorolásra és minden egyes mellékhatás gyakorisági kategóriába való besorolása a következő megállapodás szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben jelennek meg. Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek feltüntetésre.

2. táblázat: A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok során felnőttek, serdülők és gyermekek esetében jelentett gyógyszer mellékhatások

Szervrendszer	Mellékhatás (preferált kifejezés [PT-preferred term], MedDRA)	Gyakorisági kategória
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Anaphylaxia ^a	Nem ismert
	Anaphylaxiás reakciók ^a	Nem ismert
	Hypersensitivitas ^a	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés ^b	Gyakori
	Hányás ^b	Gyakori
	Ischaemiás colitis ^a	Nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Urticaria ^b	Nem gyakori
	Angioödéma ^a	Nem ismert

^a Klinikai vizsgálatokban nem jelentették.

^b A gyakoriság számítása a befejezett klinikai vizsgálatokon alapul.

Gyermekek és serdülők

A baloxavir-marboxil biztonságossági profilját gyermekkorú betegeknek (3 hetes és < 12 éves kor között) a kezeléssel és az expozíciót követő profilaxissal kapcsolatos vizsgálatokból, valamint 5 éves és idősebb betegeknek a háztartásban előforduló influenza átvitelének vizsgálata során gyűjtött adatok alapján határozták meg. A 3. táblázat a klinikai vizsgálatok tapasztalatai alapján azonosított mellékhatásokat mutatja be.

A forgalomba hozatalt követően a gyermekpopulációnál anafilaxiás reakciókat, anafilaxiát, urticariát és angioödémát (arc-, szemhéj- és ajakduzzanat) jelentettek (lásd 2. táblázat).

3. táblázat: Gyermekeknek előforduló gyógyszer mellékhatások, a klinikai vizsgálatok tapasztalatai alapján

Szervrendszer	Mellékhatás (preferált kifejezés [PT-preferred term], MedDRA)	Gyakorisági kategória
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Diarrhoea	Gyakori
	Hányás	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés	Gyakori

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A baloxavir-marboxil túladagolásáról klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően is érkeztek bejelentések. A túladagolásról érkező bejelentések többségében nem számoltak be mellékhatásokról. Az adatok nem elégségesek annak meghatározására, hogy milyen tünetek várhatók túladagolás esetén.

Kezelés

A Xofluzának nincs ismert specifikus antidotuma. Túladagolás esetén általános támogató kezelést kell alkalmazni a betegnél tapasztalt jelek és tünetek alapján.

A baloxavir erősen kötődik a plazmafehérjékhez, ezért nem valószínű, hogy dialízissel jelentős mértékben el lehetne távolítani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás vírusellenes szerek, egyéb vírusellenes szerek.
ATC-kód: J05AX25.

Hatásmechanizmus

A baloxavir-marboxil egy prodrug, ami hidrolízissel baloxavirrú, az influenzaellenes aktivitást mutató aktív metabolitá alakul. A baloxavir az influenzavírusra jellemző enzimen, a cap-dependens endonukleáz (CEN) fejt ki hatását, ami a vírus RNS-polimeráz komplexének savas polimeráz- (PA) alegységén található, és ezáltal gátolja az influenzavírus genomjának transzkripcióját, ezzel az influenzavírus replikációját.

In vitro aktivitás

A baloxavir 50%-os gátló koncentrációja (IC_{50}) az enzimgátló vizsgálat szerint az influenza A-vírus esetén 1,4–3,1 nmol/l, az influenza B-vírus esetén 4,5–8,9 nmol/l.

Egy MDCK (*Madin–Darby canine kidney*) sejtkultúrán végzett vizsgálat során a baloxavir hatásának 50%-át kifejtő koncentrációjának (EC_{50}) medián értéke 0,73 nmol/l ($n=31$; tartomány: 0,20–1,85 nmol/l) volt az A/H1N1 altípusú törzsekre, 0,83 nmol/l ($n=33$; tartomány: 0,35–2,63 nmol/l) az A/H3N2 altípusú törzsekre, és 5,97 nmol/l ($n=30$; tartomány: 2,67–14,23 nmol/l) a B törzsekre vonatkozóan.

Egy MDCK sejteket alkalmazó vírustiter-redukciós vizsgálatban a baloxavir hatásának 90%-át kifejtő koncentráció (EC_{90}) értékek a 0,46–0,98 nmol/l tartományban voltak az A/H1N1 és az A/H3N2 altípusú vírusok esetén, 0,80–3,16 nmol/l tartományban a madárinfluenza A/H5N1 és A/H7N9 altípusú vírusai esetén, és 2,21–6,48 nmol/l tartományban a B vírusok esetén.

Rezisztencia

Az *in vitro*, illetve klinikai vizsgálatokban kiválasztott PA/I38T/F/M/N/S mutációt vagy PA/T20K mutációt mutató vírusok csökkent érzékenységet mutatnak a baloxavirral szemben.

PA/I38T/F/M/N/S mutációk az influenza A-vírus esetén az EC₅₀-érték 11–57-szeresére történő növekedését, az influenza B-vírus esetén pedig 2–8-szorosára történő növekedését okozták. A PA/T20K mutáció következtében 7-szeresre nő az influenza B-vírus EC₅₀-értéke.

Abban a négy III. fázisú vizsgálatban, melyben a szövődménymentes influenza kezelését vizsgálták és a háztartásban előforduló influenza átvitelét vizsgáló III.b fázisú vizsgálatban nem figyeltek meg a baloxavirral szemben rezisztenciát a kiindulási izolátumokban. A baloxavir-marboxil-kezelés két, felnőttekkel, illetve serdülőkorúakkal végzett vizsgálatában a kezelés során kialakuló PA/I38T/F/M/N mutációkat 36/370 (9,7%), illetve 15/290 (5,2%) baloxavir-marboxillal kezelt betegnél észleltek, míg a placebóval kezelt betegeknél egy mutációt sem észleltek.

Az 1 – < 12 éves korú gyermek betegeken végzett III. fázisú vizsgálatban (Ministone-2 [CP40563]) a baloxavir-marboxil kezelési csoportban 57, influenzával fertőzött személyből 11-nél (19,3%) találtak kezelés során kialakuló PA/I38T/M/S mutációkat.

Az < 1 éves csecsemőkön végzett III. fázisú vizsgálatban (Ministone-1 [CP40559]) a baloxavir-marboxil kezelési csoportban 13, influenzával fertőzött személyből 2-nél (15,4%) találtak PA/I38T és PA/T20K mutációkat.

A posztexpozíciós profilaxis III. fázisú vizsgálatában (Blockstone (1719T0834), kezelés során kialakuló PA/I38T/M mutációkat a baloxavir-marboxil-kezelésben részesülő 374 beteg közül 10-nél (2,7%) találtak. PA/I38 szubsztitúciókat a placebokezelésben részesülő csoportban nem találtak, azt a 2 beteget kivéve, akik „rescue” gyógyszerként baloxavir-marboxilt kaptak.

A háztartásban előforduló influenza átvitelének egy III.b fázisú vizsgálatában a baloxavir-marboxil csoportba tartozó 208 influenzával fertőzött index beteg közül 15 betegnél (7,2%) találtak kezelés során kialakuló PA/I38T/M/S mutációkat.

A baloxavir *in vitro* aktív azokkal az influenzavírusokkal szemben, amelyek a neuraminidáz inhibitorokkal szemben rezisztensnek tekinthetők, ideértve a H274Y mutációt hordozó A/H1N1 törzset, az E119V-t és az R292K mutációt hordozó A/H3N2 törzset, az R152K és D198E mutációt hordozó B típusú vírustörzset, a H274Y mutációt hordozó A/H5N1 törzset, és az R292K mutációt hordozó A/H7N9 törzset.

Klinikai vizsgálatok

A szövődménymentes influenza kezelése

Felnőttek és serdülők

A Japánban és az Amerikai Egyesült Államokban folytatott Capstone 1 (1601T0831) vizsgálat egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálat volt, melyben a baloxavir-marboxil tabletta formájában egyszeri, szájon át adott adagjának hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták placebóval és oszeltamivirrel összehasonlítva, szövődménymentes influenzában szenvedő, egyébként egészséges felnőtteknél és serdülőknél (≥ 12 – ≤ 64 év). A betegeket baloxavir-marboxilt (a 40 kg – < 80 kg testtömegű betegek 40 mg-ot, a ≥ 80 kg testtömegű betegek 80 mg-ot kaptak) vagy 5 napon át napi kétszer 75 mg oszeltamivirt (csak ha 20 évesnél idősebb volt) vagy placebót kapó csoportba randomizálták. Az adagolás a tünetek első megjelenését követő 48 órán belül megtörtént.

Összesen 1436 beteget (közülük 118 beteg ≥ 12 éves és ≤ 17 éves volt) vontak be a vizsgálatba a 2016-2017-es, északi féltekén zajló influenzaszezon idején. A vizsgálatban a túlsúlyban lévő influenzavírus törzs az A/H3 altípus volt (84,8–88,1%), ezt követte a B altípus (8,3–9,0%) és az A/H1N1pdm altípus (0,5–3,0%). Az elsődleges hatásossági végpont a tünetek (köhögés, torokgyulladás, orrdugulás, láz vagy hidegrázás, izom- vagy ízületi fájdalom és fáradékonyság) enyhüléséig eltelt idő (*time to alleviation of symptoms*, TTAS) volt. A placebóhoz képest a baloxavir-marboxil statisztikailag szignifikáns csökkenést váltott ki a TTAS-re vonatkozóan, (lásd 4. táblázatot).

4. táblázat Capstone 1: A tünetek enyhüléséig eltelt idő (baloxavir-marboxil vs. placebo), ITTI populáció

A tünetek enyhüléséig eltelt idő (medián [óra])			
Baloxavir-marboxil 40 mg/80 mg (95%-os CI) N=455	Placebo (95%-os CI) N=230	A baloxavir-marboxil és a placebo közötti különbség (a különbségre vonatkozó 95%-os CI)	P-érték
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

CI: konfidenciaintervallum

*ITTI: A beválogatás szerinti, fertőzött (Intention-to-treat Infected) populáció olyan betegekből állt, akik influenza megerősített diagnózisával kapták a vizsgálati gyógyszert. Az influenza igazolása az 1. napon végzett RT-PCR eredményein alapult.

A baloxavir-marboxillal kezelt csoportot az oszeltamivirral kezelt csoporttal összehasonlítva, a TTAS vonatkozásában nem volt statisztikailag szignifikáns különbség (53,5 óra vs. 53,8 óra).

A $0 - \leq 24$ órán át tüneteket mutató betegeknél a medián TTAS 49,3 óra (95%-os CI: 44,0; 53,1) volt a baloxavir-marboxil-csoportban és 82,1 óra (95%-os CI: 62,5; 92,9) a placebocsoportban, a $24 - \leq 48$ órán át tüneteket mutató betegeknél a baloxavir-marboxil-csoportban ez az érték 66,2 óra (54,4; 74,7), a placebocsoportban pedig 79,4 óra (69,0; 91,1) volt.

A baloxavir-marboxillal kezelt betegeknél a láz megszűnéséig eltelt medián idő 24,5 óra (95%-os CI: 22,6; 26,6) volt, a placebocsoportban ezzel szemben ez 42,0 óra (95%-os CI: 37,4; 44,6) volt. A láz fennállásának időtartamában nem figyeltek meg különbséget a baloxavir-marboxillal és az oszeltamivirral kezelt csoport között.

A Capstone 2 (1602T0832) vizsgálat egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálat volt, melyben a baloxavir-marboxil tabletta formájában egyszeri, szájon át adott adagjának hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták a placebohoz és az oszeltamivirhez viszonyítva, olyan, szövődménymentes influenzában szenvedő felnőtteknél és serdülőknél (≥ 12 év), akiknél legalább egy, komplikációk kialakulására hajlamosító tényezőt kimutattak. A betegeket egyszeri, szájon át adott baloxavir-marboxilt (a Capstone 1 vizsgálatához hasonlóan itt is testtömeg alapján), 5 napon át napi kétszer 75 mg oszeltamivirt vagy placebót kapó csoportba randomizálták. Az adagolás a tünetek első megjelenését követő 48 órán belül megtörtént.

Összesen 2184 beteg közül 59 beteg ≥ 12 év és ≤ 17 év közötti volt, 446 beteg ≥ 65 év és ≤ 74 év közötti, 142 beteg ≥ 75 év és ≤ 84 év közötti és 14 beteg ≥ 85 éves volt. Ebben a vizsgálatban a túlsúlyban lévő influenzavírus az A/H3 altípus (46,9–48,8%) és az influenza B (38,3–43,5%) vírus volt. Az elsődleges hatásossági végpont az influenza tüneteinek (köhögés, torokgyulladás, fejfájás, orrdugulás, láz vagy hidegrázás, izom- vagy ízületi fájdalom, és fáradékonyság) javulásáig eltelt idő (*time to improvement of influenza symptoms*, TTIS) volt. A placebohoz képest a baloxavir-marboxil statisztikailag szignifikáns csökkenést váltott ki a TTIS-re vonatkozóan, (lásd 5. táblázat).

5. táblázat Capstone 2: Az influenza tüneteinek javulásáig eltelt idő (baloxavir-marboxil vs. placebo), ITTI populáció

Az influenza tüneteinek javulásáig eltelt idő (medián [óra])			
Baloxavir-marboxil 40 mg/80 mg (95%-os CI) N=385	Placebo (95%-os CI) N=385	A baloxavir-marboxil és a placebo közötti különbség (a különbségre vonatkozó 95%-os CI)	P-érték
73,2 (67,2; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

A baloxavir-marboxillal kezelt csoportot az oszeltamivirral kezelt csoporttal összehasonlítva, a TTIS vonatkozásában nem volt statisztikailag szignifikáns különbség (73,2 óra vs. 81,0 óra).

A $> 0 - \leq 24$ órán át tüneteket mutató betegeknel a medián TTIS 68,6 óra (95%-os CI: 62,4; 78,8) volt a baloxavir-marboxil-csoportban és 99,1 óra (79,1; 112,6) a placebocsoportban, a $> 24 - \leq 48$ órán át tüneteket mutató betegeknel a baloxavir-marboxil-csoportban ez az érték 79,4 óra (67,9; 96,3), a placebocsoportban pedig 106,7 óra (92,7; 125,4) volt.

Az A/H3 vírussal fertőzött betegeknel a medián TTIS a baloxavir-marboxillal kezelt csoportnál rövidebb volt a placebocsoportéhoz képest, míg az oszeltamivirrel kezelt csoportéhoz képest nem (lásd 6. táblázat). A B típusú vírussal fertőzött betegek alcsoportjánál a medián TTIS a baloxavir-marboxillal kezelt csoportnál rövidebbnek bizonyult a placeboval és az oszeltamivirrel kezelt csoportéhoz képest is (lásd 6. táblázat).

6. táblázat: A tünetek javulásáig eltelt idő az influenzavírus altípusai szerint, ITTI populáció

Az influenza tüneteinek javulásáig eltelt idő (óra) Medián [95%-os CI]			
Vírus	Baloxavir-marboxil	Placebo	Oszeltamivir
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

A láz megszűnéséig eltelt medián idő 30,8 óra (95%-os CI: 28,2; 35,4) volt a baloxavir-marboxillal kezelt csoportnál, míg a placebocsoportnál ez az érték 50,7 óra (95%-os CI: 44,6; 58,8) volt. A baloxavir-marboxillal, illetve az oszeltamivirrel kezelt csoport között egyértelmű eltéréseket nem figyeltek meg.

A baloxavir-marboxillal kezelt csoportban az influenzához köthető szövődmények (elhalálozás, hospitalizáció, sinusitis, otitis media, bronchitis és/vagy pneumonia) összesített incidenciája 2,8% volt (388 beteg közül 11), míg a placebocsoportban 10,4% (386 beteg közül 40). A baloxavir-marboxillal kezelt csoportban az influenzához köthető szövődmények – placebocsoportéhoz viszonyított – alacsonyabb összesített incidenciája elsősorban a bronchitis (1,8% vs. 6,0%) és a sinusitis (0,3% vs. 2,1%) alacsonyabb összesített incidenciájának volt köszönhető.

Gyermekek (1 – <12 év)

A Ministone-2 (CP40563) egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, aktív kontrollos vizsgálat volt, amelynek célja a baloxavir-marboxil granulátum belsőleges szuszpenzióhoz egyszeri orális adagja biztonságosságának, hatásosságának és farmakokinetikájának kiértékelése volt az oszeltamivirrel összehasonlítva egyébként egészséges, influenzaszerű tünetekkel küzdő (1 és < 12 év közötti) gyermekeknel.

Összesen 173 beteget randomizáltak 2:1 arányban, mely szerint voltak, akik egy egyszeri, testtömeg alapján számított baloxavir-marboxil adagot kaptak (2 mg/ttkg a 20 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek vagy 40 mg a 20 kg és annál nagyobb testtömegű betegeknek) és voltak, akik oszeltamivirt kaptak (testtömeg alapján meghatározott adagban) 5 napon keresztül. A betegek szükség esetén paracetamolt kaphattak. A vizsgálatba olyan betegeket is bevontak, akiknél szövődmények kialakulására hajlamosító személyes tényezők álltak fenn (14% [25/173]). Ebben a vizsgálatban az uralkodó influenzavírus törzs az A/H3 altípus volt. Az elsődleges cél a baloxavir-marboxil egyszeri adagja biztonságosságának összehasonlítása volt a naponta kétszer 5 napon át alkalmazott oszeltamivirral. A másodlagos cél a baloxavir-marboxil és az oszeltamivir hatásosságának összehasonlítása volt a hatásossági végpontok alapján, ideértve az influenza jeleinek és tüneteinek (köhögés és nasalis tünetek, a normális egészségi állapot és aktivitás visszatérésig eltelt idő és a láz időtartama) enyhüléséig eltelt időt.

Az influenza jeleinek és tüneteinek enyhüléséig eltelt idő a baloxavir-marboxil (medián 138,1 óra [95%-os CI: 116,6; 163,2]) és az oszeltamivir (medián 150 óra [95%-os CI: 115,0; 165,7]) kezelési csoportot összehasonlítva hasonló volt (lásd a 7. táblázatot).

7. táblázat Az influenza jeleinek és tüneteinek enyhüléséig eltelt idő, ITTI populáció

A tünetek enyhüléséig eltelt idő (medián [óra])	
Baloxavir marboxil (95%-os CI) N=80	Oszeltamivir (95%-os CI) N=43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

A láz medián időtartama hasonló volt a baloxavir-marboxillal kezelt (41,2 óra [95%-os CI: 24,5; 45,7]) és az oszeltamivirrel kezelt csoportot összehasonlítva (46,8 óra [95%-os CI: 30,0; 53,5]).

Az influenzával kapcsolatos szövődmények (halál, kórházi kezelés, pneumonia, bronchitis, sinusitis, otitis media, encephalitis/encephalopathia, lázgörcsök, myositis) összesített előfordulási gyakorisága 7,4% (6/81 beteg) volt a baloxavir-marboxil csoportban és 7% (3/43 beteg) az oszeltamivir csoportban. Az otitis media előfordulási gyakorisága 3,7 % (3/81 beteg) volt a baloxavir-marboxil csoportban és 4,7 % (2/43 beteg) az oszeltamivir csoportban. Sinusitis, pneumonia és bronchitis egy-egy betegnél fordult elő a baloxavir-marboxil csoportban, és lázgörcs egy betegnél fordult elő az oszeltamivir csoportban.

Csecsemők (< 1 éves)

A Ministone-1 (CP40559) multicentrikus, egy karú, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amelyben a baloxavir-marboxil egyszeri orális dózisának biztonságosságát, farmakokinetikáját és hatásosságát értékelték influenzaszerű tünetekkel érintett, < 1 éves csecsemőknél. A legfiatalabb beválasztott beteg három hetes volt. A hatásosság < 1 évre történő extrapolációja a felnőttek és idősebb gyermekek expozíciójának egyeztetésén alapult.

Összesen 48 beteg kapott egyszeri, orális dózisban baloxavir-marboxilt a testtömege és az életkora alapján (2 mg/ttkg a ≥ 3 hónapos betegeknek [N=39], 1 mg/ttkg a ≥ 4 hetes – <3 hónapos betegeknek [N=8]). Ebben a vizsgálatban az uralkodó influenzavírus törzs az A/H3 altípus volt. Az elsődleges cél a baloxavir-marboxil egyszeri, orális dózisa biztonságosságának és farmakokinetikájának meghatározása volt. A másodlagos cél a baloxavir-marboxil hatásosságának meghatározása volt a hatásossági végpontok alapján, ideértve az influenza jeleinek és tüneteinek (köhögés és nasalis tünetek, a normális egészségi állapot és aktivitás visszatérésig eltelt idő és a láz időtartama) enyhüléséig eltelt időt. Nem azonosítottak új gyógyszerbiztonsági aggályokat.

Az influenza posztexpozíciós profilaxisa

A Blockstone (1719T0834) vizsgálat egy 749 személy bevonásával Japánban végzett, III. fázisú, randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálat volt, melyben a placebohoz képest a baloxavir-marboxil egyszeri, tablettá vagy granulátum formájában szájon át adott adagjának hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták az influenza posztexpozíciós profilaxisára vonatkozóan. Az alanyok olyan kontaktok voltak, akik az influenzavírussal elsőként megfertőződött betegekkel közös háztartásban éltek.

A 607, ≥ 12 éves és 142 1 – <12 éves vizsgálati személy vagy baloxavir-marboxilt kapott, a kezelést értékelő vizsgálatokhoz hasonlóan a testtömegüknek megfelelő dózisban, vagy pedig placebót. Az alanyok nagy részét (73%) az elsőként megfertőződött betegek első tüneteinek megjelenéséhez képest 24 órán belül vonták be. Az elsőként megfertőződött betegek esetében a túlsúlyban lévő vírus törzs az A/H3 altípus (48,6%) és az A/H1N1pdm altípus (47,5%) volt, melyeket az influenza B-vírus törzs (0,7%) követett.

Az elsődleges hatásossági végpont azoknak az egy háztartásban élő személyeknek az aránya volt, akik megfertőződtek az influenzavírussal, belázasodtak és legalább egy légzőszervi tünetet mutattak az 1. és a 10. nap közötti időszakban.

A baloxavir-marboxilal kezelt csoportban statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb, 1,9% volt a laboratóriumban megerősített klinikai influenzában szenvedő alanyok aránya a placebocsoportban tapasztalt 13,6%-hoz képest (lásd 8. táblázat).

8. táblázat: Az influenzavírussal fertőzött, lázas, legalább egy légzőszervi tünetet mutató személyek aránya (baloxavir vs. placebo)

Az influenzavírussal fertőzött, lázas, legalább egy légzőszervi tünetet mutató személyek aránya (%) mITT (modified intention-to-treat, módosított, beválasztás szerinti) populáció			
Baloxavir-marboxil (95%-os CI)	Placebo (95%-os CI)	Korrigált kockázati arány (95%-os CI a kockázati arányra)	P-érték
N = 374 1,9 (0,8; 3,8)	N = 375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
A 12 éves vagy idősebb, influenzavírussal fertőzött, lázas, legalább egy légzőszervi tünetet mutató személyek aránya (%)			
N = 303 1,3 (0,4; 3,3)	N = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Az 1 < 12 éves, influenzavírussal fertőzött, lázas és legalább egy légzőszervi tünetet mutató személyek aránya (%)			
N = 71 4,2 (0,9; 1,9)	N = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

* mITT: módosított beválasztás szerinti (modified intention-to-treat). Az influenzavírussal fertőzött nulladik betegekkel közös háztartásban élők közül az mITT-populációba tartozott minden olyan randomizált alany, akik megkapták a vizsgálati gyógyszert, és akikre vonatkozóan rendelkezésre álltak hatásossági adatok a vizsgálat elkezdése után.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A szájon át történő alkalmazás után a baloxavir-marboxil nagymértékben átalakul baloxavirré, mely az aktív metabolitja. A baloxavir-marboxil plazmakoncentrációja nagyon alacsony vagy a mennyiségi meghatározás határértéke alatt van (< 0,100 ng/ml).

A baloxavir farmakokinetikai (PK) paramétereit egészséges felnőtteken és influenzaszerű tünetekkel rendelkező betegeken vizsgálták. Baloxavir farmakokinetikáját legjobban egy olyan populációs PK modell írta le, amely kétkompartmentes diszpozíciós modellt alkalmazott elsőrendű abszorpciós és eliminációs folyamatokkal, valamint egy szigmoid- E_{max} modellt a csecsemők életkorral összefüggő clearance éréseinek mennyiségi meghatározására. Az eredmények szerint a testtömeg és a rassz jelentős hatást gyakorol a farmakokinetikára.

Felnőtteknél a baloxavir-marboxil terápiás dózisokban történő egyszeri beadása után a baloxavir becsült átlagos AUC_{0-inf} értéke 9580 és 4750 ng.óra/ml, a becsült átlagos C_{max} pedig 95,2 és 62,4 ng/ml volt az ázsiai és nem ázsiai populációban.

A baloxavir-marboxil éhgyomorra bevett egyszeri, szájon át alkalmazott 80 mg-os adagját követően a plazma csúcskoncentráció (t_{max}) eléréséhez szükséges idő körülbelül 4 óra. A baloxavirnak – a baloxavir-marboxil szájon át történő alkalmazása utáni – abszolút biohasznosulását nem határozták meg.

A táplálék hatása

Egy a táplálék hatását elemző vizsgálatban, amelyben egészséges önkénteseknél 40 mg-os baloxavir-marboxil adagot alkalmaztak, a baloxavir maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) és a görbe alatti terület (AUC_{0-inf}) értékei 48 %-kal (geometriai átlag (CV %) 67,6 (40,0) vs. 130 (24,1) ng/ml), illetve 36 %-kal (geometriai átlag (SD) 4540 (38,8) vs. 7090 (19,6) ng.óra/ml) csökkentek, ha étellel adták be (az étel kalóriatartalma körülbelül 400–500 kcal volt, ebből 150 kcal zsírból származott), az éhomi állapottal összehasonlítva.

Étel jelenléte a t_{max} értéket nem változtatta meg. A klinikai vizsgálatokban a baloxavir hatásosságára vonatkozóan nem figyeltek meg klinikailag releváns különbséget az étkezés közben vagy éhgyomorra történő adagolása között.

Eloszlás

Egy *in vitro* vizsgálatban a baloxavir emberi szérumfehérjéhez, elsődlegesen az albuminhoz való kötődése 92,9–93,9% volt. A baloxavir-marboxil egyszeri, szájon át adott adagjának bevitelét követően a baloxavir látszólagos megoszlási térfogata a terminális eliminációs fázisban (V_z/F), a kaukázusi személyeknél körülbelül 1180 liter, a japán személyeknél 647 liter volt. A populációs PK paraméter becsült értékei a következők voltak: 260 l a látszólagos perifériás térfogat eloszlásra (V_p/F), valamint 489 l és 735 l a látszólagos centrális térfogat eloszlásra (V_c/F) az ázsiai és a nem ázsiai populációban.

Biotranszformáció

A baloxavirt elsődlegesen az UGT1A3 metabolizálja, melynek során glükuronid képződik, kismértékben pedig a CYP3A4, ami szulfoxiddá alakítja.

Gyógyszer–gyógyszer-interakciós vizsgálatok

In vitro és *in vivo* gyógyszer–gyógyszer-interakciós vizsgálatok alapján a baloxavir és a baloxavir-marboxil várhatóan nem gátolja a CYP- vagy UGT-családok izoenzimeit, és nem idéznek elő releváns mértékű CYP-enzim-indukciót.

In vitro transzporter vizsgálatok és *in vivo* gyógyszer–gyógyszer interakciós vizsgálatok alapján nem várható releváns farmakokinetikai interakció a baloxavir-marboxil vagy a baloxavir és azon gyógyszerek között, amelyek a következő transzportereknek a szubsztrátjai: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 és MATE2K.

Kiválasztás

A [^{14}C]-izotóppal jelölt baloxavir-marboxil egyszeri, szájon át alkalmazott 40 mg-os adagjának bevitelét követően a beadott dózis teljes radioaktivitásának 80,1%-a a széklettel, 14,7%-a a vizelettel ürült (a beadott dózis 3,3%-a baloxavir formájában a vizelettel, 48,7%-a a széklettel választódott ki).

Elimináció

Populációs PK analízisek a baloxavir látszólagos orális clearance-ét (CL/F) 5,47, illetve 11,02 l/óra értékre becsülték az ázsiai, illetve a nem ázsiai populációkban.

A baloxavir látszólagos terminális eliminációs felezési ideje ($t_{1/2,z}$) a baloxavir-marboxil egyszeri, szájon át alkalmazott dózisa után kaukázusi felnőttek esetében 79,1 óra, a serdülőknél 50,3 óra, a gyermekek esetében pedig 29,4 óra. A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a baloxavir látszólagos orális clearance-e (CL/F) és látszólagos megoszlási térfogata a centrális kompartmentben (V_c/F) a testtömeggel együtt nőtt különböző kitevőkkel, ezért a felezési idő rövidebb az alacsonyabb testtömegű betegeknél (azaz rövidebb a $t_{1/2}$ gyermekeknél és serdülőknél, mint a felnőtteknél (lásd. 9. táblázat és „Rassz” alpont alább).

9. táblázat A baloxavir felezési ideje életkor és rassz szerint

	< 12 év		≥ 12 év	
	Nem ázsiai	Ázsiai	Nem ázsiai	Ázsiai
t_{1/2} (óra) Átlag (SD)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

Linearitás/nem-linearitás

A baloxavir-marboxil egyszeri, szájon át adott dózisának bevitelét követően a baloxavir a 6 mg és 80 mg közötti dózistartományban lineáris farmakokinetikát mutatott.

Különleges betegcsoportok

Testtömeg

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a testtömeg szignifikáns kovariánsa a baloxavir farmakokinetikájának, életkortól függetlenül. A baloxavir-marboxil ajánlott dózisa a testtömeg alapján kerül meghatározásra mind a felnőtt, mind pedig a gyermek-, illetve serdülőkorú betegeknél (lásd 4.2 pont).

Nem

Egy populációs farmakokinetikai elemzés eredményei alapján a vizsgálati alanyok neme nem befolyásolja klinikailag jelentős mértékben a baloxavir farmakokinetikáját. A beteg neme alapján nincs szükség dózismódosításra.

Rassz

Egy populációs farmakokinetikai elemzés eredményei alapján a testtömeg mellett a rassz is a baloxavir életkortól független CL/F és Vc/F kovariánsa, mindazonáltal a baloxavir-marboxil dózisát a rassz alapján nem kell módosítani.

Életkor

Egy populációs farmakokinetikai elemzés, ami 1–85 éves személyek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok során mért baloxavir plazmakoncentrációk adatait használta fel, nem mutatta ki, hogy az életkor releváns kovariánsa lenne a baloxavir farmakokinetikájának. Egy populációs PK-elemzésben, amelyben 57, egy évesnél fiatalabb csecsemő vett részt, az életkor szignifikánsan befolyásolta a baloxavir CL/F-értékét; a becsült fejlődési felezési idő 38,3 hétnek adódott. A baloxavir-marboxil dózisát azonban az életkor alapján nem kell módosítani.

Gyermekek

A baloxavir farmakokinetikai adatait 3 hetes és < 12 éves kor közötti betegek körében gyűjtötték. A testtömeg alapú adagolási rend (2 mg/ttkg 20 kg-ig és 40 mg 20 ttkg esetén felett) hasonló baloxavir-expozíciót biztosít, mint ahogy a 40 mg-os baloxavir-marboxil terápiás adagjainak (40 mg legfeljebb 80 kg-ig és 80 mg 80 kg esetén és a felett, felnőtt betegeknél) is hasonló az expozíciója az ázsiai és a nem ázsiai populációkban egyaránt.

10. táblázat A baloxavir átlagos (5.-95. percentilis) farmakokinetikai paraméterei 3 hetes vagy annál idősebb nem-ázsiai betegeknél, akik egyszeri orális baloxavir-marboxil adagolásban részesültek.

Életkori csoportok	Adagolási rendek*	N	AUC _{0-inf} (ng.hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)	t _{max} (óra)	t _{1/2} (óra)
22 - < 28 nap	1 mg/ttkg* *	1	2640 [NA,NA]****	66.9 [NA,NA]	8,71 [NA,NA]	5 [NA,NA]	23,4 [NA,NA]
28 nap - <3 hó nap	1 mg/ttkg* *	8	2580 [864,4880]	57,1 [37,1;80.4]	9.53 [1,3;20,3]	6.5 [2;13]	25,2 [133;2,8]
3 hónapos - < 1 év	2 mg/ttkg	37	5670 [1800,11900]	144 [48,8;294]	18,4 [4,43;41.5]	5,09 [2;13]	22,9 [15,5;30,3]
1 - < 2 éves	2 mg/ttkg	8	3260 [1670,5970]	95,5 [33,1;215]	10,0 [2,02;14.2]	3.56 [1,5;7]	23 [116;38,8]
2 - < 12 éves	2 mg/ttkg	32	4490 [765,9070]	116 [21,4;272]	15.0 [3,06;32,2]	3.94 [1,5;7,5]	24.2 [17,4;35,3]
	40 mg	64	46501 [1770;9130]	87,1 [31,1;147]	19,1 [7,36;39,2]	5,51 [2,5;10,5]	33,8 [21,7;52,4]
12 - < 18 éves	40 mg	44	3520 [1230;7470]	52,7 [17,5;94,3]	15,5 [5,76;31,2]	4,32 [1,5;7,5]	42,9 [32;69]
	80 mg	13	6600 [2730;11600]	83,7 [43.9;147]	29,6 [12,1;51,7]	5,19 [1;13]	50,7 [34.2;64,5]
18 éves vagy idősebb	40 mg	310	3470 [1440;6350]	47,4 [20,6;86,2]	15,4 [6,36;27,8]	4,67 [1,5;10]	47,7 [31,2;67,5]
	80 mg	338	5880 [2270;11200]	73,4 [27,5;141]	26,2 [10,7;49,4]	5,19 [2;11]	52,8 [33,6;76,2]

* Az adagolási rendek a testsúlyon alapulnak: <20 kg: 2 mg/ttkg; ≥ 20 kg - <80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

** Azon korcsoportok esetében, amelyeknél a baloxavir-marboxil ajánlott adagjánál nem történt PK-megfigyelés, a populáció-PK modellezés azt vetíti előre, hogy 22 napos és 3 hónapos kor közötti gyermekeknél 2 mg/ttkg-os adag a felnőttekhez és az idősebb gyermekekhez hasonló expozíciót eredményez.

***Nincs adat

A baloxavir farmakokinetikáját három hetesnél fiatalabb újszülötteknél nem állapították meg.

Idősek

Száznolcvanegy, ≥ 65 éves beteg összegyűjtött farmakokinetikai adatai azt mutatják, hogy a baloxavir expozíciója a plazmában hasonló volt, mint a 12 év – 64 éves kor közötti betegeknél.

Májkárosodás

Nem figyeltek meg klinikai szempontból szignifikáns különbséget a baloxavir farmakokinetikájában enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh A vagy B stádium), összehasonlítva az egészséges, normál májfunkciójú kontrollcsoporttal.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a farmakokinetikát nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

A vesekárosodás baloxavir-marboxil vagy baloxavir farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem vizsgálták. A vesekárosodás várhatóan nem módosítja a baloxavir-marboxil, illetve a baloxavir eliminációját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos farmakológiai biztonságossági, akut és ismételt dózistoxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok nem utalnak humán kockázatra.

Patkányoknál a PI (protrombin idő) és az APTI (aktivált parciális tromboplasztin idő) megnyúlását figyelték meg legalább a humán (AUC_{0-24hr} alapján számított) expozíciós szintet elérő expozíciók mellett, specifikus kísérleti körülmények között, azaz éhomi állapotban, illetve autoklávozott vagy sugárzással kezelt étel adása mellett, és ami csökkent K-vitaminszint/K-vitamin hiányos állapot kialakulásához vezetett. Ilyen hatásokat majmokkal végzett vizsgálatokban nem figyeltek meg az alatt a 4 hetes időtartam alatt, amíg a legmagasabb, az AUC_{0-24hr} alapján számított humán expozíció 8-szorosának megfelelő dózist tesztelték. Ezeknek a klinikai relevanciája korlátozott.

A baloxavir-marboxillal karcinogenitási vizsgálatot nem végeztek.

A baloxavir-marboxil mint prodrug és aktív metabolitja, a baloxavir nem tekinthető genotoxikusnak, mivel a bakteriális reverz mutációs tesztek és a tenyésztett emlősejtekben végzett mikronukleusz tesztek negatív eredményt adtak, illetve a baloxavir-marboxil esetében egy *in vivo* rágcsláló mikronukleusz teszt is negatív eredményt adott.

A hím, illetve nőtény patkányoknál, az AUC_{0-24hr} -érték alapján számított humán expozíció 5-szörösének megfelelő expozíciót kiváltó dózisban, szájon át adott baloxavir-marboxilnak nem volt hatása a fertilitásra.

Baloxavir-marboxil nem okozott fejlődési rendellenességeket patkányoknál és nyulaknál.

Patkányoknál a baloxavir-marboxil napi adagjaival végzett orális embrio-foetális fejlődési vizsgálatban a 6. gesztációs naptól a 17. gesztációs napig, a legmagasabb vizsgált dóziséig, ami az AUC_{0-24hr} -érték alapján meghatározott humán expozíció 5-szörösének megfelelő expozíciót eredményező dózis, nem volt jele anyai vagy magzati toxicitásnak.

Nyulaknál, a maximális ajánlott humán dózist követően kialakuló, AUC_{0-24hr} -érték alapján meghatározott humán expozíció 14-szeresének megfelelő expozíciót kiváltó dózis veteléshez vezető toxicitást okozott az anyaállatnál, és a vázrendszeri eltérések (nyaki borda) incidenciájának szignifikáns növekedését a magzatoknál. A vázrendszeri eltérések a szomszédos nyaki csigolyák növekedésével eltűntek. Az AUC_{0-24hr} -érték alapján meghatározott humán expozíció 6-szorosának megfelelő expozíciót kiváltó dózis nyulaknál nem okozott mellékhatásokat.

A patkányokkal végzett pre- és posztnatális vizsgálat az AUC_{0-24hr} -érték alapján meghatározott humán expozíció 5-szörösének megfelelő expozíciót kiváltó, legnagyobb tesztelt dóziséig nem mutatott ki sem az anyaállatoknál, sem a kölykeiknél a baloxavir-marboxillal összefüggő nemkívánatos eseményeket.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)
Hipromellóz (E464)
Maltit (E965)
Mannit (E421)
Povidon K25 (E1201)
Nátrium-klorid
Eper aroma (propilén-glikolt tartalmaz)
Szukralóz (E955)
Talkum (E553b)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Xofluza 10 mg, 30 mg és 40 mg granulátum laminált fólia (polietilén-tereftalát/alumínium/polietilén) tasakokban és dobozban kerül forgalomba. Dobozonként 1 db (30 mg vagy 40 mg) vagy 2 db (10 mg) tasakot tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Kerülje a bőrkontaktust!

A Xofluza granulátumot az ivóvízzel való összekeverés után azonnal be kell venni/be kell adni.

2 mg/ml belsőleges szuszpenzió elkészítése (9 kg-nál kisebb testtömegű betegek számára)

Az előkészítést és a beadást egészségügyi szakembernek kell végeznie.

Az elkészítéshez és a beadáshoz egy üvegpalack (pl. 50 ml), benyomható palack adapter és fecskendő használata javasolt.

1. A 2 mg/ttkg-os adaghoz a 40 mg-os granulátum tasakban készítményt kell használni.
2. Ütögesse meg a tasakot(okat), hogy meggyőződjön róla, hogy a granulátum a tasak aljába tömörül.
3. Nyissa ki a tasakot és a granulátumot öntse bele az üvegbe. Ütögesse meg a tasakot, hogy meggyőződjön róla, hogy az összes granulátumot sikerült kiöntenie belőle.
4. A granulátumot 18,5 ml ivóvízzel kell elkészíteni.
5. Ne rázzák össze az üveg tartalmát.
6. Óvatosan kevergesse meg a szuszpenziót, hogy a granulátum egyenletesen szuszpendálódjon.
7. Mérje ki a szuszpenzió pontos mennyiségét a szájon át történő adagolásra szolgáló fecskendővel (*per os* alkalmazás) vagy enterális tápláláshoz alkalmas fecskendővel (enterális alkalmazás) és azonnal adja be a készítményt. A szuszpenzióból kilogrammonként (testtömeg-kilogrammonként) 1 ml-t kell beadni, pl. egy 8 kg-os gyermeknek 8 ml szuszpenziót kell

kapnia. Amennyiben a szuszpenzió az elkészítéstől számított 10 órán belül nem kerül felhasználásra, meg kell semmisíteni.

Ha a szuszpenziót előkészítették az alkalmazáshoz és a megfelelő térfogatot belőle beadták, tovább az már nem felhasználható. A megmaradt szuszpenziót ki kell dobni, és a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

A granulátum előkészítése (9 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegek esetében)

Az előkészítést és a beadást a beteg vagy a gondozó végzi.

1. Ütögesse meg a tasakot(okat), hogy meggyőződjön róla, hogy a granulátum a tasak aljába tömörül. A dózistól függően két tasakra is szükség lehet (lásd 1. táblázat).
 - 1a. 20 mg-os adaghoz használjon két db 10 mg-os tasakot az alábbiak szerint. Fogja össze a tasakokat.
 - 1b. A 80 mg-os adaghoz használjon két db 40 mg-os tasakot. Vegye ki a tasakokat külön. Az első tasak bevételéhez kövesse a 2-8. lépéseket, majd a második tasak bevételéhez ismételje meg a 2-8. lépéseket.
2. Nyissa ki a tasakot(okat), és öntse bele a granulátumot a pohárba, amely kis mennyiségű ivóvizet (azaz 1 evőkanálnyi, körülbelül 15-20 ml-t) tartalmaz.
3. Ütögesse meg a tasakot, hogy meggyőződjön róla, hogy az összes granulátumot sikerült kiöntenie belőle.
4. Óvatosan mozgassa körkörösén a poharat 1 percig, vagy amíg a granulátum teljesen szuszpendálódik benne.
5. Azonnal igya meg.
6. Töltsön a pohárba kb. 15-20 ml ivóvizet, majd mozgassa körkörösén a maradék granulátum eloszlatásához.
7. Azonnal igya meg.
8. Ismételje meg a 6. és 7. lépést még egyszer, ha a pohárban még szemcsék vannak.

A Xofluza granulátum belsőleges szuszpenzióhoz elkészítésére és alkalmazására vonatkozó részletes tájékoztatásért olvassa el a dobozban található betegtájékoztatót.

Ellenőrizze a gyártó előírásait az enterális tápszonda méreteire vonatkozóan.

Enterális tápszondán keresztül történő beadáshoz a szuszpenziót enterális fecskendővel kell felszívni. Az enterális beadás előtt és után 1 ml vízzel öblítse át a fecskendőt.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. január 07.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2025.november 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<https://www.ema.europa.eu> található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xofluza 20 mg filmtabletta
baloxavir-marboxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg baloxavir-marboxilt tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

2 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
A két tablettát egyidőben kell bevenni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1500/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xofluza 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xofluza 20 mg filmtabletta
baloxavir-marboxil

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Roche Registration GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xofluza 40 mg filmtabletta
baloxavir-marboxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg baloxavir-marboxilt tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

2 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1500/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xofluza 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xofluza 40 mg filmtabletta
baloxavir-marboxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg baloxavir-marboxilt tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
A két tablettát egyidőben kell bevenni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1500/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Xofluza 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xofluza 40 mg filmtabletta
baloxavir-marboxil

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Roche Registration GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xofluza 80 mg filmtabletta
baloxavir-marboxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg baloxavir-marboxilt tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1500/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xofluza 80 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xofluza 80 mg filmtabletta
baloxavir-marboxil

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Roche Registration GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xofluza 2 mg/ml granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
baloxavir-marboxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg baloxavir-marboxilt tartalmaz üvegenként.
2 mg baloxavir-marboxilt tartalmaz egy milliliter belsőleges szuszpenzióban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátriumot és maltitot is tartalmaz.
További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum belsőleges szuszpenzióhoz

1 üveg

Tartalmaz még 1 db adagolópooharat, 1 db üvegbe nyomható adaptert, 2 db szájfecskendőt (3 ml és 10 ml).

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Elkészítés után szájon át történő vagy enterális alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Vigyázzon, hogy ne kerüljön a bőrére.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az üveget tartsa jól lezárva.

Elkészítés után: Ne rázza fel! Legfeljebb 30 °C-on tárolandó és 10 órán belül felhasználandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Amennyiben az elkészítést követő 10 órán belül a szuszpenziót nem adták be, meg kell semmisíteni.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1500/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

xofluza 2 mg/ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xofluza 2 mg/ml granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
baloxavir-marboxil

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Elkészítés után szájon át történő vagy enterális alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Megsemmisítendő: (óra : perc) után

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

40 mg baloxavir-marboxilt tartalmaz.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A nedvességtől való védelem érdekében az üveget tartsa jól lezárva.
Elkészítés után: Ne rázza fel! Legfeljebb 30 °C-on tárolandó és 10 órán belül felhasználandó.

Roche Registration GmbH

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xofluza 10 mg granulátum tasakban
baloxavir-marboxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 tasak 10 mg baloxavir-marboxilt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Maltitot is tartalmaz.
További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum tasakban
2 tasak

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Vízbe keverés után szájon át történő vagy enterális alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Vigyázzon, hogy a granulátum (és az összekeverés után a folyadék) ne kerüljön a bőrére.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1500/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xofluza 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xofluza 10 mg granulátum tasakban
baloxavir-marboxil
Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. TÉTELSZÁM, ADOMÁNYOZÁS ÉS TERMÉKKÓDOK

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Roche Registration GmbH

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xofluza 30 mg granulátum tasakban
baloxavir-marboxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 tasak 30 mg baloxavir-marboxilt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Maltitot is tartalmaz.
További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum tasakban
1 tasak

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót
Vízbe keverés után szájon át történő vagy enterális alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Vigyázzon, hogy a granulátum (és az összekeverés után a folyadék) ne kerüljön a bőrére.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1500/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xofluza 30 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xofluza 30 mg granulátum tasakban
baloxavir-marboxil
Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. TÉTELSZÁM, ADOMÁNYOZÁS ÉS TERMÉKKÓDOK

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Roche Registration GmbH

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xofluza 40 mg granulátum tasakban
baloxavir-marboxil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 tasak 40 mg baloxavir-marboxilt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Maltitot is tartalmaz.
További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum tasakban
1 tasak

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Vízbe keverés után szájon át történő vagy enterális alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EEK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Vigyázzon, hogy a granulátum (és az összekeverés után a folyadék) ne kerüljön a bőrére.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1500/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xofluza 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xofluza 40 mg granulátum tasakban
baloxavir-marboxil
Szájon át történő alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. TÉTELSZÁM, ADOMÁNYOZÁS ÉS TERMÉKKÓDOK

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Roche Registration GmbH

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Xofluza 20 mg filmdoboz

Xofluza 40 mg filmdoboz

baloxavir-marboxil

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Xofluza, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Xofluza szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Xofluzát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Xofluzát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Xofluza, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Xofluza?

A Xofluza hatóanyaga a baloxavir-marboxil. Ez a típusú vírusellenes gyógyszer a „cap-függő endonukleáz-gátlók” családjába tartozik.

A Xofluzát az influenza kezelésére és megelőzésére alkalmazzák. A gyógyszer megakadályozza az influenzavírus terjedését a szervezetben és segít Önnek abban, hogy gyorsabban legyőzze az influenza tüneteit.

Milyen betegségek esetén alkalmazzák a Xofluzát?

- A Xofluzát az influenza kezelésére alkalmazzák három hetes és annál idősebb betegeknél, ha kevesebb mint 48 órája vannak influenzás tüneteik.
- A Xofluzát az influenza megelőzésére alkalmazzák olyan három hetes és annál idősebb személyeknél, akik közeli kapcsolatba kerültek olyan beteggel, aki ismertén vagy feltételezhetően influenzás.

2. Tudnivalók a Xofluza szedése előtt

Ne szedje a Xofluzát, ha:

- allergiás a baloxavir-marboxilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) bármely egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Xofluza szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Csecsemők és gyermekek

Ezt a gyógyszert ne adja három hetesnél fiatalabb újszülöttnak, mert a Xofluza hatása ebben a korcsoportban nem ismert.

Egyéb gyógyszerek és a Xofluza

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne szedje a Xofluzát a következő gyógyszerekkel együtt:

- hashajtókkal, savlekötőkkel, vagy vasat, cinket, szelént, kalciumot vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítőkkel.

A fent felsorolt készítmények a Xofluza hatását csökkenthetik.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, elővigyázatosságból célszerű elkerülni a Xofluza alkalmazását. A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Xofluza nem valószínű, hogy befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Xofluza laktózt tartalmaz

A Xofluza laktózt (egyfajta cukor) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdí szedni ezt a gyógyszert.

A Xofluza nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Xofluzát?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mikor kell bevenni a Xofluzát?

Az influenza kezelésére a Xofluzát egy adagban kell bevenni, az influenza tüneteinek megjelenésétől számított 48 órán belül, amilyen hamar csak lehet.

Az influenza megelőzésére a Xofluzát egy adagban kell bevenni, a fertőzött személlyel való érintkezést követő 48 órán belül, amilyen hamar csak lehet.

A Xofluza adagolása

A Xofluza adagja az Ön testtömegétől függ. A szükséges adagról orvosa vagy gyógyszerésze fogja tájékoztatni.

Az Ön testtömege	A Xofluza adagja
< 20 kg	Lásd a Xofluza granulátum belsőleges szuszpenzióhoz készítmény betegtájékoztatóját.
≥ 20 kg – < 80 kg	Egyszeri 40 mg-os adag - 2 db 20 mg-os tablettát bevéve
80 kg vagy több	Egyszeri 80 mg-os adag - 2 db 40 mg-os tablettát bevéve

A Xofluza étkezés közben vagy attól függetlenül (azaz éhgyomorra vagy evés után) is bevehető. A tablettát kevés vízzel kell bevenni.

Ha az előírtnál több Xofluzát vett be

Ha Ön véletlenül az előírtnál többet vett be ebből a gyógyszerből, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez tanácsért.

Ha elfelejtette bevenni a Xofluzát

Ha Ön elfelejtette bevenni az adagját vagy annak egy részét, pótolja minél előbb.

Amennyiben a Xofluzát az influenza kezelésére szedi, akkor a gyógyszert az influenza tüneteinek megjelenésétől számított 48 órán belül kell bevennie.

Amennyiben a Xofluzát az influenza megelőzésére szedi, akkor a gyógyszert attól az időponttól számított 48 órán belül kell bevennie, amikor közeli kapcsolatba került olyan személlyel, akiről tudott vagy feltételezhető, hogy influenzás.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Felnőttek, serdülők és gyermekek

Ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja, azonnal kérjen orvosi segítséget:

- súlyos allergiás reakció (anafilaxia), amely a következő tünetekkel jár: az arc vagy a bőr feldagadása, viszkető bőrkürités, alacsony vérnyomás és nehézlégzés.

Ezeknek a mellékhatásoknak a gyakoriságát a rendelkezésre álló adatok alapján nem lehet megbecsülni.

Egyéb lehetséges mellékhatások

A következő mellékhatások **gyakoriak** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hasmenés és hányás.

A következő mellékhatás **nem gyakori** (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- viszkető bőrkiütés.

A következő mellékhatások gyakorisága **nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Ischaemiás colitis (a vastagbél gyulladása, csökkent vérellátás miatt)

Csecsemők és gyermekek (három hetes – <12 éves)

A következő mellékhatások **gyakoriak** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Hasmenés, bőrkiütés, hányás

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Xofluzát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő {Felhasználható: / EXP} után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Xofluza?

- A készítmény hatóanyaga a baloxavir-marboxil.
- Egy 20 mg-os filmtabletta 20 mg baloxavir-marboxilt tartalmaz. Egy 40 mg-os filmtabletta 40 mg baloxavir-marboxilt tartalmaz.
- Egyéb segédanyagok: laktóz-monohidrát (lásd a 2. pontot: „A Xofluza laktózt tartalmaz”), kroszkarmellóz-nátrium (E468) (lásd a 2. pontot, a „A Xofluza nátriumot tartalmaz”), povidon (K25) (E1201), mikrokristályos cellulóz (E460), nátrium-sztearil-fumarát a tablettamagban, és hipromellóz (E464), talkum (E553b), valamint titán-dioxid (E171) a filmbevonatban.

Milyen a Xofluza külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Xofluza 20 mg filmtabletta fehér vagy világossárga színű, hosszúkás alakú filmtabletta, egyik oldalán „ 772“, a másik oldalán „20“ mélynyomású jelzéssel.

A Xofluza 20 mg filmtabletta 2 db filmtablettát tartalmazó buboréksomagolásban kapható.

A Xofluza 40 mg filmtabletta fehér vagy világossárga színű, hosszúkás alakú filmtabletta, egyik oldalán „BXM40” mélynyomású jelzéssel.

A Xofluza 40 mg filmtabletta 2 db filmtablettát tartalmazó buboréksomagolásban kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Xofluza 40 mg filmdoboz

Xofluza 80 mg filmdoboz

baloxavir-marboxil

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Xofluza, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Xofluza szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Xofluzát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Xofluzát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Xofluza, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Xofluza?

A Xofluza hatóanyaga a baloxavir-marboxil. Ez a típusú vírusellenes gyógyszer a „cap-függő endonukleáz-gátlók” családjába tartozik.

A Xofluzát az influenza kezelésére és megelőzésére alkalmazzák. A gyógyszer megakadályozza az influenzavírus terjedését a szervezetben és segít Önnek abban, hogy gyorsabban legyőzze az influenza tüneteit.

Milyen betegségek esetén alkalmazzák a Xofluzát?

- A Xofluzát az influenza kezelésére alkalmazzák három hetes és annál idősebb betegeknél, ha kevesebb mint 48 órája vannak influenzás tüneteik.
- A Xofluzát az influenza megelőzésére alkalmazzák olyan három hetes és annál idősebb személyeknél, akik közeli kapcsolatba kerültek olyan beteggel, aki ismertén vagy feltételezhetően influenzás.

2. Tudnivalók a Xofluza szedése előtt

Ne szedje a Xofluzát, ha:

- allergiás a baloxavir-marboxilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) bármely egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Xofluza szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Kisgyermek és gyermekek

Ezt a gyógyszert ne adja három hetesnél fiatalabb újszülöttnak, mert a Xofluza hatása ebben a korcsoportban nem ismert.

Egyéb gyógyszerek és a Xofluza

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrég szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne szedje a Xofluzát a következő gyógyszerekkel együtt:

- hashajtókkal, savlekötőkkel, vagy vasat, cinket, szelént, kalciumot vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítőkkel.

A fent felsorolt készítmények a Xofluza hatását csökkenthetik.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, elővigyázatosságból célszerű elkerülni a Xofluza alkalmazását. A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Xofluza nem valószínű, hogy befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Xofluza laktózt tartalmaz

A Xofluza laktózt (egyfajta cukor) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Xofluza nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Xofluzát?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mikor kell bevenni a Xofluzát?

Az influenza kezelésére a Xofluzát egy adagban kell bevenni, az influenza tüneteinek megjelenésétől számított 48 órán belül, amilyen hamar csak lehet.

Az influenza megelőzésére a Xofluzát egy adagban kell bevenni, a fertőzött személlyel való érintkezést követő 48 órán belül, amilyen hamar csak lehet.

A Xofluza adagolása

A Xofluza adagja az Ön testtömegétől függ. A szükséges adagról orvosa vagy gyógyszerésze fogja tájékoztatni.

Az Ön testtömege	A Xofluza adagja
< 20 kg	Lásd a Xofluza granulátum belsőleges szuszpenzióhoz betegtájékoztatóját.
≥ 20 kg – < 80 kg	Egyszeri 40 mg-os adag - 1 db 40 mg-os tablettát bevéve
80 kg vagy több	Egyszeri 80 mg-os adag - 1 db 80 mg-os tablettát bevéve

A Xofluza étkezés közben vagy attól függetlenül (azaz éhgyomorra vagy evés után) is bevehető. A tablettákat kevés vízzel kell bevenni.

Ha az előírtnál több Xofluzát vett be

Ha Ön véletlenül az előírtnál többet vett be ebből a gyógyszerből, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez tanácsért.

Ha elfelejtette bevenni a Xofluzát

Ha Ön elfelejtette bevenni az adagját, pótolja minél előbb.

Amennyiben a Xofluzát az influenza kezelésére szedi, akkor a gyógyszert az influenza tüneteinek megjelenésétől számított 48 órán belül kell bevennie.

Amennyiben a Xofluzát az influenza megelőzésére szedi, akkor a gyógyszert attól az időponttól számított 48 órán belül kell bevennie, amikor közeli kapcsolatba került olyan személlyel, akiről tudott vagy feltételezhető, hogy influenzás.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja, azonnal kérjen orvosi segítséget:

- súlyos allergiás reakció (anafilaxia), amely a következő tünetekkel jár: az arc vagy a bőr feldagadása, viszkető bőrkütés, alacsony vérnyomás és nehézlégzés.

Ezeknek a mellékhatásoknak a gyakoriságát a rendelkezésre álló adatok alapján nem lehet megbecsülni.

Egyéb lehetséges mellékhatások

A következő mellékhatások **gyakorik** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hasmenés és hányás.

A következő mellékhatás **nem gyakori** (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- viszkető bőrkiütés.

A következő mellékhatások gyakorisága **nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Ischaemiás colitis (a vastagbél gyulladása, csökkent vérellátás miatt)

Csecsemők és gyermekek (három hetes – <12 éves)

A következő mellékhatások **gyakorik** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Hasmenés, bőrkiütés, hányás

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Xofluzát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékcsoomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő {Felhasználható: / EXP} után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Xofluza?

- A készítmény hatóanyaga a baloxavir-marboxil.
- Egy 40 mg-os filmtabletta 40 mg baloxavir-marboxilt tartalmaz. Egy 80 mg-os filmtabletta 80 mg baloxavir-marboxilt tartalmaz.
- Egyéb segédanyagok: laktóz-monohidrát (lásd a 2. pontot, „A Xofluza laktózt tartalmaz”), kroszkarmellóz-nátrium (E468) (lásd a 2. pontot, a „A Xofluza nátriumot tartalmaz”), povidon (K25) (E1201), mikrokristályos cellulóz (E460), nátrium-sztearil-fumarát a tablettamagban, és hipromellóz (E464), talkum (E553b), valamint titán-dioxid (E171) a filmbevonatban.

Milyen a Xofluza külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Xofluza 40 mg filmtabletta fehér vagy világossárga színű, hosszúkás alakú filmtabletta, egyik oldalán „BXM40” mélynyomású jelzéssel.

A Xofluza 40 mg filmtabletta 1 db filmtablettát tartalmazó buborékcsoomagolásban kapható.

A Xofluza 80 mg filmtabletta fehér vagy világossárga színű, hosszúkás alakú filmtabletta, egyik oldalán „BXM80” mélynyomású jelzéssel.

A Xofluza 80 mg filmtabletta 1 db filmtablettát tartalmazó buborékcsoomagolásban kapható.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

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

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Xofluza 2 mg/ml granulátum belsőleges szuszpenzióhoz baloxavir-marboxil

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- A Betegtájékoztatóban szereplő információk Önnek vagy gondozójának szólnak – de a Betegtájékoztató további részében az „Ön” megszólítást alkalmazzuk.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Xofluza, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Xofluza szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Xofluzát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Xofluzát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Xofluza, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Xofluza?

A Xofluza hatóanyaga a baloxavir-marboxil. Ez a típusú vírusellenes gyógyszer a „cap-függő endonukleáz-gátlók” családjába tartozik.

A Xofluzát az influenza kezelésére és megelőzésére alkalmazzák. A gyógyszer megakadályozza az influenzavírus terjedését a szervezetben és segít Önnek abban, hogy gyorsabban legyőzze az influenza tüneteit.

Milyen betegségek esetén alkalmazzák a Xofluzát?

- A Xofluzát az influenza kezelésére alkalmazzák három hetes és annál idősebb betegeknél, ha kevesebb mint 48 órája vannak influenzás tüneteik.
- A Xofluzát az influenza megelőzésére alkalmazzák olyan három hetes és annál idősebb személyeknél, akik közeli kapcsolatba kerültek olyan beteggel, aki ismertén vagy feltételezhetően influenzás.

2. Tudnivalók a Xofluza szedése előtt

Ne szedje a Xofluzát, ha:

- allergiás a baloxavir-marboxilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) bármely egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Xofluza szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Kisgyermek és gyermekek

Ezt a gyógyszert ne adja három hetesnél fiatalabb újszülöttnak, mert a Xofluza hatása ebben a korcsoportban nem ismert.

Egyéb gyógyszerek és a Xofluza

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne szedje a Xofluzát a következő gyógyszerekkel együtt:

- hashajtókkal, savlekötőkkel, vagy vasat, cinket, szelént, kalciumot vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítőkkel.

A fent felsorolt készítmények a Xofluza hatását csökkenthetik.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, elővigyázatosságból célszerű elkerülni a Xofluza alkalmazását. A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Xofluza nem valószínű, hogy befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Xofluza nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 23,6 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 20 ml belsőleges szuszpenzióban, ami megfelel az ajánlott, táplálékkal bevitt maximális napi nátriummennyiség 1,2%-ának.

A Xofluza maltitot tartalmaz

Ez a gyógyszer 700 mg maltitot tartalmaz 20 ml belsőleges szuszpenzióban. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Xofluzát?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Vigyázzon, hogy ne kerüljön a bőrére!

Mikor kell bevenni a Xofluzát?

Az influenza kezelésére a Xofluzát egy adagban kell bevenni, az influenza tüneteinek megjelenésétől számított 48 órán belül, amilyen hamar csak lehet.

Az influenza megelőzésére a Xofluzát egy adagban kell bevenni, a fertőzött személlyel való érintkezést követő 48 órán belül, amilyen hamar csak lehet.

Mekkora adagot kell a Xofluzából bevenni

A Xofluza adagja az Ön testtömegétől függ. A szükséges adagról orvosa vagy gyógyszerésze fogja tájékoztatni.

Az Ön testtömege	A belsőleges szuszpenzió mennyisége elkészítés után
Kevesebb mint 20 kg	1 ml testtömeg-kilogrammonként
20 kg – < 80 kg	20 ml (egy üvegből)
80 kg vagy több	40 ml (két üvegből)

A Xofluza étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető (vagyis akár éhgyomorra, akár étkezés után). A belsőleges szuszpenzió elkészítéséhez való granulátumokat és az elkészített szuszpenziót nem szabad étellel összekeverni. Minden olyan keverési mód, ami eltér az ajánlásoktól, az az egészségügyi szakember vagy a felhasználó felelőssége.

A Xofluza enterális tápláláshoz használt szondán keresztül is beadható. Kövesse kezelőorvosa és/vagy gyógyszerésze utasításait, ha szondán keresztül adja be a gyógyszert.

Ha az előírtnál több Xofluzát vett be

Ha Ön véletlenül az előírtnál többet vett be ebből a gyógyszerből, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez tanácsért.

Ha elfelejtette bevenni a Xofluzát

Ha Ön elfelejtette bevenni az adagját vagy annak egy részét, pótolja minél előbb. Amennyiben a granulátumot már feloldotta, a szuszpenzió elkészítésétől számított 10 órán belül vegye be az adagját. Amennyiben a Xofluzát az influenza kezelésére szedi, akkor a gyógyszert az influenza tüneteinek megjelenésétől számított 48 órán belül kell bevennie.

Amennyiben a Xofluzát az influenza megelőzésére szedi, akkor a gyógyszert attól az időponttól számított 48 órán belül kell bevennie, amikor közeli kapcsolatba került olyan személlyel, akiről tudott vagy feltételezhető, hogy influenzás.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Felnőttek, serdülők és gyermekek

Ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja, azonnal kérjen orvosi segítséget:

- Súlyos allergiás reakció (anafilaxia), amely a következő tünetekkel jár: az arc vagy a bőr feldagadása, viszkető bőrkütés, alacsony vérnyomás és nehézlégzés.

Ezeknek a mellékhatásoknak a gyakoriságát a rendelkezésre álló adatok alapján nem lehet megbecsülni.

Egyéb lehetséges mellékhatások

A következő mellékhatások **gyakoriak** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Hasmenés és hányás.

A következő mellékhatás **nem gyakori** (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Viszkető bőrkiütés.

A következő mellékhatások gyakorisága **nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Ischaemiás colitis (a vastagbél gyulladása, csökkent vérellátás miatt)

Csecsemők és gyermekek (három hetes – <12 éves)

A következő mellékhatások **gyakoriak** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Hasmenés, bőrkiütés, hányás

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Xofluza-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az üvegen és a dobozon feltüntetett lejárati idő {Felhasználható: / EXP} után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Elkészítés előtt: A nedvességtől való védelem érdekében az üveget tartsa jól lezárva.

Elkészítés után: Legfeljebb 30 °C-on tárolandó és 10 órán belül felhasználandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Xofluza?

- A készítmény hatóanyaga a baloxavir-marboxil.
- A Xofluza granulátum belsőleges szuszpenzióhoz üvegenként 40 mg baloxavir-marboxilt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551), hipromellóz (E464), maltit ((E965) lásd 2. pont, „A Xofluza maltitot tartalmaz”), mannit (E421), povidon (K25) (E1201), nátrium-klorid (lásd 2. pont, „A Xofluza nátriumot tartalmaz”), eperaroma (propilénlikolt tartalmaz), szukralóz (E955) és talkum (E553b).

Milyen a Xofluza külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

- A Xofluza granulátum fehér vagy világossárga színű.
- A Xofluza 2 mg/ml granulátum belsőleges szuszpenzióhoz garanciazáras, fehér, gyermekbiztos csavaros kupakkal lezárt barna üvegben kapható, ami 40 mg granulátumot tartalmaz. A granulátumot 20 ml ivóvízben kell elkeverni.
- A csomagolás tartalma: 1 db üveg, 1 db, üvegbe nyomható adapter (mely segíti az elkészített Xofluza belsőleges szuszpenzió fecskendőbe történő felszívását), 1 db adagoló pohár (20 ml)

ivóvíz kiméréséhez), 1 db 3 ml-es szájfecskendő és 1 db 10 ml-es szájfecskendő (a megfelelő mennyiségű gyógyszer szájon át történő beviteléhez).

Mindkét szájfecskendőn milliliter (ml) jelölések láthatók (lásd a képeket a *Használati utasításban*).

A belsőleges szuszpenzió elkészítésére, valamint a gyógyszer kimérésére és beadására vonatkozó részletes tájékoztatásért olvassa el a *Használati utasítást*.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα, Κύπρος

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

Polska

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

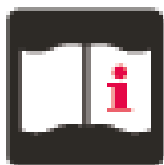
A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Használati utasítás

Xofluza 2 mg/ml granulátum belsőleges szuszpenzióhoz baloxavir-marboxil



Olvassa végig a Használati utasítást mielőtt bekeveri (elkészíti) és/vagy beadja a Xofluza készítményt.

Kérje meg kezelőorvosát és/vagy gyógyszerészét, hogy mutassa meg Önnek, hogyan kell használni a Xofluza készítményt.

A Használati utasításban szerepő információk Önnek vagy az Ön által gondozott személynek szólnak, de végig „Ön” megszólítást használunk.

Tárolás

- Elkészítés előtt: A nedvességtől való védelem érdekében az üveget tartsa jól lezárva.
- Elkészítés után: Legfeljebb 30 °C-on tárolandó és 10 órán belül felhasználandó.
- Ha a Xofluza az ajánlott hőmérsékletnél magasabb hőmérsékletnek volt kitéve, ki kell dobni (lásd 15. lépés).
- A Xofluza minden esetben gyermekektől elzárva tartandó.

Fontos információk

- A Xofluza felhasználása előtt és után mindig mosson kezet.
- Ha a Xofluza szuszpenzió a bőrrel vagy bármely felülettel érintkezik, mossa le szappanos vízzel.
- Használat előtt ellenőrizze a lejárati időt és azt, hogy a terméken található-e sérülés.
- Ha a Xofluza készítményt szuszpenzió formájában kapta meg, ellenőrizze a szuszpenzió elkészítésének idejét, és azonnal, de legkésőbb az elkészítést követő 10 órán belül vegye be.
- A Xofluza tápszondán keresztül is beadható. Kövesse kezelőorvosa vagy gyógyszerésze utasításait a Xofluza tápszondán keresztül történő beadásához.
- × **Ne** rázza fel a Xofluza szuszpenziót.

A Xofluza adagolása

- A Xofluza adagolása függ a beteg testtömegétől.
- A 17. lépésben található táblázat mutatja a megfelelő adagolást.
 - Ha még mindig nem biztos az adagolást illetően, kérdezze kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- A Xofluza belsőleges szuszpenziót egyszeri alkalommal, egy adagban kell bevenni.
- **Közvetlenül bekeverés után alkalmazza a Xofluza belsőleges szuszpenziót.**
 - Ha nem tudja közvetlenül bekeverés után alkalmazni, legfeljebb 10 órán belül használja fel a szuszpenziót.
- A bevétel után a megmaradt szuszpenziót ki kell dobni.
- × **Ne** adja be a megmaradt Xofluza belsőleges szuszpenziót más személynek.

1. SZAKASZ: HASZNÁLAT ELŐTT

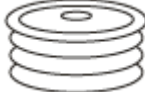
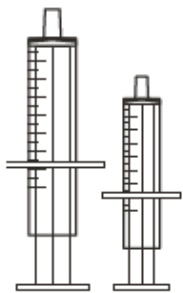
Ellenőrizze a gyógyszerformát

1. Nézze meg, hogy a gyógyszerész bekeverte-e már a Xofluza készítményt.
2. Használat előtt ellenőrizze a lejárati időt és azt, hogy a termék sérült-e.

Tárolási körülmények

- Granulátum belsőleges szuszpenzióhoz (mielőtt vízzel elkészíti):
 - ✗ A nedvességtől való védelem érdekében az üveget tartsa jól lezárva.
- Elkészített belsőleges szuszpenzió:
 - ✗ Ivóvízzel való elkészítés után azonnal használja fel. Ha nem tudja azonnal felhasználni, az elkészített termék legfeljebb 10 órán át tárolható (legfeljebb 30 °C-on).
- A Xofluza gyermekektől minden esetben elzárva tartandó.

Ellenőrizze a doboz tartalmát

	1 üveg Xofluza
	1 db adagoló pohár
	1 db, üvegbe nyomható adapter
	2 db szájfecskendő: 3 ml-es és 10 ml-es

✗**Ne** használja fel, ha bármelyik tartozék hiányzik vagy sérült.

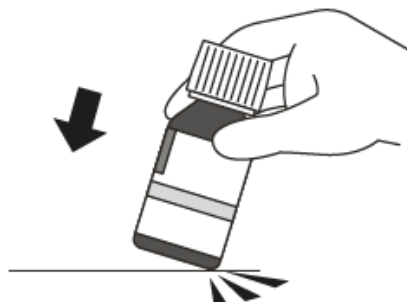
2. SZAKASZ: A XOFLUZA ELKÉSZÍTÉSE

3. Ha a gyógyszerész már bekeverte a gyógyszert, és az üvegben folyadék van, a 3. SZAKASZ: ADAGOLÁS című résszel folytassa. Egyéb esetben olvassa tovább.

4. Mosson kezet a Xofluza felhasználása előtt és után.

Lazítsa fel a granulátumokat és nyissa ki az üveget

5. Finoman ütögesse az üveg alját egy kemény felülethez, hogy a Xofluza granulátumai fellazuljanak.



6. Az üveg kinyitásához nyomja le, majd fordítsa el a kupakot a nyíl által jelzett irányba.

- Őrizze meg a kupakot a szuszpenzió keveréséhez.

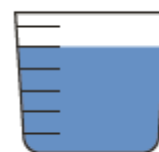


Adjon 20 ml ivóvizet a granulátumhoz

× **Ne** adjon hozzá vizet, ha az üvegben szuszpenzió van, és a gyógyszerész már bekeverte a készítményt.

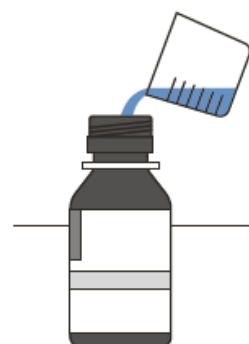
7. Használat előtt öblítse el az adagoló poharat (a csomagolás tartalmazza).

8. Öntsön 20 ml szobahőmérsékletű ivóvizet az adagoló pohárba. Ellenőrizze, hogy pontosan 20 ml legyen a pohárban.



20 ml

9. Öntse a vizet az üvegbe.



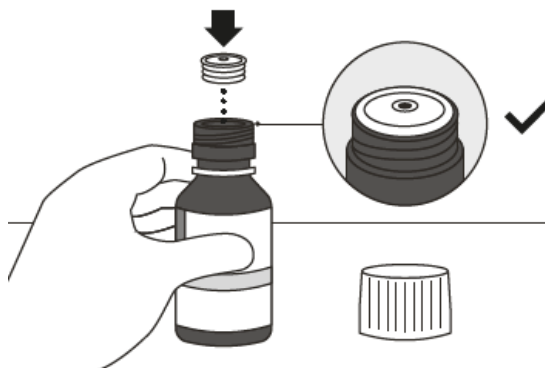
× **Ne** használjon ivóvízen kívül semmilyen más ételt vagy folyadékot a Xofluza belsőleges szuszpenzió elkészítéséhez.

Helyezze be az üvegbe az adaptert

10. Egyik kezével tartsa az üveget az asztalon.

11. Helyezze az adaptert az üveg nyílásába, majd nyomja bele.

- Az adaptert egészen az üveg szájának pereméig be kell nyomni.

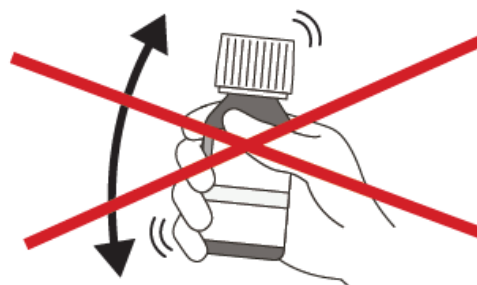


12. A kupakot csavarja vissza szorosan az üvegre.



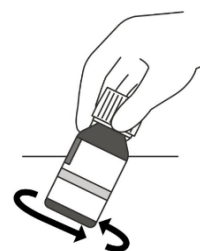
Ne rázza fel az üveget!

A rázástól a szuszpenzió felhabzik, és emiatt rosszul mérheti ki az adagot.



13. Fogja meg az üveget a kupaknál és körkörös mozdulattal óvatosan forgassa 1 percig.

 **1 perc**



14. Tartsa a Xofluza készítményt szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on), és elkészítés után azonnal használja fel. Ha nem tudja azonnal felhasználni, az elkészítést követő 10 órán belül használja fel.

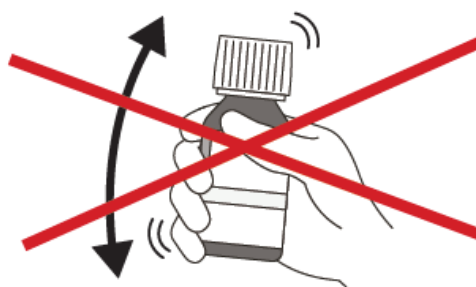
3. SZAKASZ: A XOFLUZA ADAGOLÁSA

15. Győződjön meg róla, hogy a Xofluza szobahőmérsékleten volt tartva (legfeljebb 30 °C-on), és az elmúlt 10 órán belül keverték be. Egyéb esetben ne használja fel a készítményt, és vegye fel a kapcsolatot a kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.



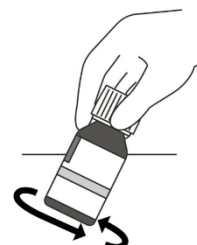
Ne rázza fel az üveget !

A rázástól a szuszpenzió felhabzik, és emiatt rosszul mérheti ki az adagot.



16. Fogja meg az üveget a kupaknál és körkörös mozdulattal óvatosan forgassa körülbelül 1 percig.

 **1 perc**



Válassza ki a szájfecskendőt

17. Nézze meg, hogy mekkora térfogatú adagot írt fel Önnek a kezelőorvosa vagy a gyógyszerésze, vagy válassza ki a testtömegének megfelelő adagot (lásd a lenti táblázatot). Amennyiben nem biztos benne, hogy melyik mennyiség vonatkozik Önre, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

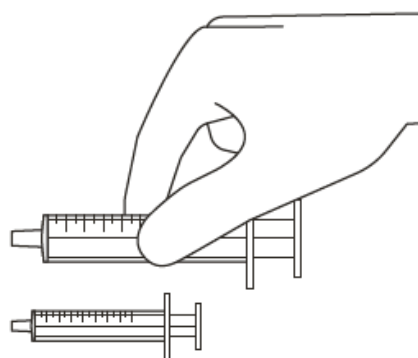
Beteg testtömege	Belsőleges szuszpenzió mennyisége
Kevesebb mint 20 kg	1 ml testtömeg-kilogrammonként
20 kg – <80 kg	20 ml (egy üvegből)
80 kg vagy több	40 ml (két üvegből)

Például: Egy 12 kg testtömegű gyermek esetében a Xofluza belsőleges szuszpenzió adagja 12 ml.

18. Válassza ki az adag térfogatának megfelelő szájfecskendőt.

- Ha az adag több, mint 10 ml, akkor kétszer kell gyógyszert felszívnia az üvegből – a nagy fecskendővel.
- Ha a második felszíváskor kevesebb, mint 3 ml gyógyszert kell felszívni az üvegből, használja a kis fecskendőt.

Ha nem biztos benne, hogy melyik fecskendőt válassza, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.



Például: Egy 12 ml-es adag felszívásához először szívjon fel 10 ml-t a nagy fecskendővel, majd 2 ml-t a kis fecskendővel.

× **Ne** szívjon fel a beosztási skálát meghaladó mennyiségű gyógyszert a fecskendőbe. Adja be az adagot több részletben, amihez használja kétszer ugyanazt a fecskendőt, vagy használjon két fecskendőt.

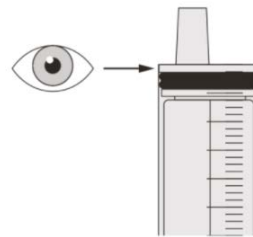
Nyissa ki az üveget

19. Az üveg kinyitásához nyomja le a kupakot, majd csavarja el a nyíl által jelzett irányba.
- Őrizze meg a kupakot, hogy használat után lezárhassa vele az üveget.

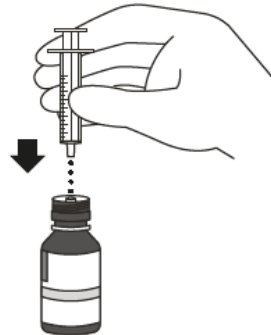


Helyezze be a fecskendőt

20. Nyomja be teljesen a szájfecskendő dugattyúját, kinyomva belőle a maradék levegőt.

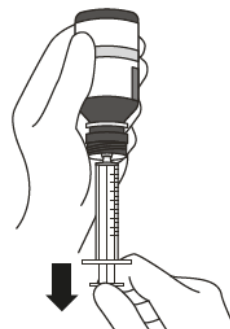


21. Helyezze az üveget egy asztalra, majd illessze a fecskendő hegyét az üvegben lévő adapterbe.



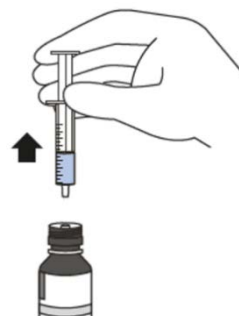
Szívja fel a szuszpenziót

22. A fecskendő megtöltéséhez fordítsa óvatosan fejjel lefelé az üveget, benne a fecskendővel.
23. Tartsa a fecskendőt határozottan az üvegben lévő adapterbe szúrva, majd húzza vissza lassan a dugattyút a kívánt mennyiségű szuszpenzió felszívásához – addig, amíg a dugattyú teteje el nem éri a kellő mennyiséget jelző vonalat.



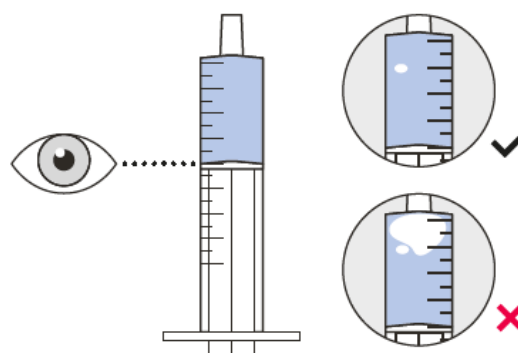
Távolítsa el a fecskendőt

24. A dugattyút a helyén tartva (máskülönben elmozdulhat) fordítsa fel az üveget, benne a fecskendővel, és helyezze az asztalra.
25. Távolítsa el a szájfecskendőt az üvegben lévő adapterből.



Ellenőrizze a fecskendőben levő mennyiséget

26. A fecskendőt a hegyével felfelé fordítva ellenőrizze, hogy:
- megfelelő mennyiséget szívott-e fel.
 - nincsenek-e nagy buborékok a felszívott szuszpenzióban.



Figyelem: Ha nem a megfelelő mennyiséget szívta fel, vagy ha nagy buborékok vannak a szuszpenzióban, helyezze vissza a fecskendőt az üvegben lévő adapterbe, nyomja vissza a gyógyszert az üvegbe, majd ismételten szívja fel a gyógyszert (kezdje a 2. lépéssel).

× **Ne** szívjon fel a beosztási skálát meghaladó mennyiségű gyógyszert a fecskendőbe. Adja be az adagot több részletben, amihez használja kétszert ugyanazt a fecskendőt, vagy használjon két fecskendőt.

4. SZAKASZ: AZ ADAG BEADÁSA



Ne közvetlenül a torokba és ne túlságosan gyorsan nyomja be a Xofluza szuszpenziót, mivel ez félrenyelést okozhat.

27. Üljön egyenesen, hogy elkerülje a szuszpenzió félrenyelését.

28. Helyezze a szájfecskendőt a beteg szájába úgy, hogy a fecskendő hegye az egyik orca belső oldalához érjen.



29. Lassan nyomja be teljesen a dugattyút. Bizonyosodjon meg arról, hogy a beteg lenyelte a szuszpenziót.

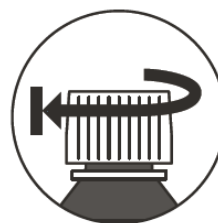
Figyelem: Ha a teljes adag beadásához többszöri felszívás szükséges, ismételje meg a folyamatot a 20. lépéstől.

5. SZAKASZ: A GYÓGYSZER BEADÁSA UTÁN

30. A gyógyszer beadása után ihat egy kis vizet.



31. A kupakot csavarja vissza a maradék Xofluza szuszpenziót tartalmazó üvegre, és vigye vissza a gyógyszertárba vagy a helyi gyógyszerhulladékgyűjtő-pontra. A szájfecskendő(ke)t dobja ki a helyi követelményeknek megfelelően.



32. Mosson kezet.

× **Ne** dobjon semmilyen gyógyszert a szennyvízelvezetőbe vagy a háztartási hulladékok közé. A fel nem használt gyógyszerkészítményt vagy hulladékot a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

× **Ne** adja be a megmaradt Xofluza belsőleges szuszpenziót más személynek.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Xofluza 10 mg granulátum tasakban

Xofluza 30 mg granulátum tasakban

Xofluza 40 mg granulátum tasakban

Baloxavir-marboxil

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- A Betegtájékoztatóban szereplő információk Önnek vagy gondozójának szólnak – de a Betegtájékoztató további részében az „Ön” megszólítást alkalmazzuk.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnel bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Xofluza, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Xofluza szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Xofluzát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Xofluzát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Xofluza, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Xofluza?

A Xofluza hatóanyaga a baloxavir-marboxil. Ez a típusú vírusellenes gyógyszer a „cap-függő endonukleáz-gátlók” családjába tartozik.

A Xofluzát az influenza kezelésére és megelőzésére alkalmazzák. Ez a gyógyszer gátolja az influenzavírus terjedését a szervezetben és segít Önnek abban, hogy gyorsabban legyőzze az influenza tüneteit.

Milyen betegségek esetén alkalmazzák a Xofluzát?

A Xofluzát 3 hetes és annál idősebb betegeknek alkalmazzák, az alábbi javallatokban:

- az influenza kezelésére olyan betegeknek, akiknél 48 óránál rövidebb ideje állnak fenn influenzás tünetek.
- az influenza megelőzésére olyan személyeknek, akik közeli kapcsolatban álltak valakivel, aki influenzás volt vagy feltételezhetően influenzás.

2. Tudnivalók a Xofluza szedése előtt

Ne szedje a Xofluzát, ha:

- allergiás a baloxavir-marboxilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) bármely egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Xofluza szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Kisgyermekek és gyermekek

Ezt a gyógyszert ne adja 3 hetesnél fiatalabb gyermeknek, mert a Xofluza hatása ebben a korcsoportban nem ismert.

Egyéb gyógyszerek és a Xofluza

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne szedje a Xofluzát a következő gyógyszerekkel együtt:

- hashajtókkal,
- savlekötőkkel,
- vagy vasat, cinket, szelént, kalciumot vagy magnéziumot tartalmazó étrend-kiegészítőkkal.

A fent felsorolt készítmények a Xofluza hatását csökkenthetik.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, elővigyázatosságból célszerű elkerülni a Xofluza alkalmazását. A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Xofluza nem valószínű, hogy befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Xofluza nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer nátriumot (sót) tartalmaz

- A 10 mg-os és 30 mg-os Xofluza granulátum kevesebb mint 23 mg nátriumot tartalmaz tasakonként (az étkezési só fő összetevője), azaz lényegében "nátriummentes".
- A 40 mg-os Xofluza granulátum tasakban 23,6 mg nátriumot tartalmaz (az étkezési só fő összetevője). Ez az ajánlott maximális napi étrendi nátrium-bevitel 1,2 % -ának felel meg.

A Xofluza maltitot tartalmaz:

Ez a gyógyszer maltitot tartalmaz:

- 10 mg-os Xofluza granulátum tasakonként 175 mg maltitot tartalmaz
- 30 mg-os Xofluza granulátum tasakonként 525 mg maltitot tartalmaz
- 40 mg-os Xofluza granulátum tasakonként 700 mg maltitot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Xofluzát?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Vigyázzon, hogy a granulátum (és az összekeverés után előállított folyadék) ne kerüljön a bőrére!

Mikor kell bevenni a Xofluzát?

Az influenza kezelésére a Xofluzát egy adagban kell bevenni, az influenza tüneteinek megjelenésétől számított 48 órán belül, amilyen hamar csak lehet.

Az influenza megelőzésére a Xofluzát egy adagban kell bevenni, a fertőzött személlyel való érintkezést követő 48 órán belül, amilyen hamar csak lehet.

A gyógyszer szedésével kapcsolatban lásd a "Használati útmutató" c. részt.

Mekkora adagot kell a Xofluzából bevenni

A Xofluza adagja az Ön testtömegétől függ. A szükséges adagról orvosa vagy gyógyszerésze fogja tájékoztatni.

Az Ön testtömege	Xofluza-dózis
9 kg alatt	2 mg/ttkg ^a
9 kg és kevesebb mint 15 kg között	20 mg (két 10 mg-os tasak)
15 kg és kevesebb mint 20 kg között	30 mg
20 és kevesebb mint 80 kg között	40 mg
Legalább 80 kg	80 mg (két 40 mg-os tasak)

^a dózist egészségügyi szakembernek kell előkészítenie és beadnia.

A Xofluza étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető (vagyis akár éhgyomorra, akár étkezés után). Ne keverje a granulátumot vagy a vízbe tett granulátumot étellel. A belsőleges szuszpenzió elkészítéséhez való granulátumokat és az elkészített szuszpenziót nem szabad étellel összekeverni. Minden olyan keverési mód, ami eltér az ajánlásoktól, az az egészségügyi szakember vagy a felhasználó felelőssége.

A Xofluza enterális tápláláshoz használt szondán keresztül is beadható. Kövesse kezelőorvosa és/vagy gyógyszerésze utasításait, ha szondán keresztül adják be Önnek a gyógyszert.

Ha az előírtnál több Xofluzát vett be

Ha Ön véletlenül az előírtnál többet vett be ebből a gyógyszerből, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez tanácsért.

Ha elfelejtette bevenni a Xofluzát

Ha elfelejtette bevenni az adagot vagy annak egy részét, pótolja minél előbb.

- Influenza kezelésére - a tünetek jelentkezésétől számított 48 órán belül alkalmazza.
- Az influenza megelőzésére a készítményt a feltételezetten fertőzött személlyel történő közvetlen érintkezést követő 48 órán belül be kell venni.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mellékhatások felnőtteknél, serdülőknél és gyermekeknél

Súlyos mellékhatás

Ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja, azonnal kérjen orvosi segítséget – előfordulhat, hogy sürgős orvos segítségre lesz szüksége, mert ezek súlyos allergiás reakció (anafilaxia) tünetei lehetnek:

- az arc vagy a bőr feldagadása,
- viszkető bőrkiütés,
- alacsony vérnyomás,
- nehézlégzés.

Ezeknek a mellékhatásoknak a gyakoriságát a rendelkezésre álló adatok alapján nem lehet megbecsülni.

Egyéb lehetséges mellékhatások

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hasmenés,
- hányás.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- viszkető bőrkiütés.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Ischaemiás colitis (a vastagbél gyulladása, csökkent vérellátás miatt)

További mellékhatások 3 hetes és 12 év közötti gyermekeknél

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hasmenés,
- kiütés,
- hányás.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Xofluzát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az üvegen és a dobozon feltüntetett lejárati idő {Felhasználható: / EXP} után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Xofluza?

- A készítmény hatóanyaga a baloxavir-marboxil.
- 10 mg, 30 mg vagy 40 mg baloxavir-marboxilt tartalmaz tasakonként.
- Egyéb összetevők: vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551), hipromellóz (E464), maltit (E965) (lásd a 2. szakaszt: "A Xofluza maltitot tartalmaz"), mannit (E421), povidon (K25) (E1201), nátrium-klorid (lásd a 2. szakaszt: "A Xofluza nátriumot tartalmaz"), epe raroma (propilénlikolt tartalmaz), szukralóz (E955) és talkum (E553b).

Milyen a Xofluza külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

- A Xofluza granulátum fehér vagy világossárga színű.
- A 10 mg-os, 30 mg-os vagy 40 mg-os Xofluza granulátum laminált fólia (polietilén-tereftalát/alumínium/polietilén) csomagolásban kerül forgalomba.
- Dobozonként 1 db (30 mg or 40 mg) vagy 2 db (10 mg) tasakot tartalmaz.

A granulátum beadásra való előkészítésével és a gyógyszer bevitelével vagy beadásával kapcsolatos részleteket lásd az alábbi "Használati utasítás" című részben.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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

Írország, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Használati utasítás

Xofluza 10 mg granulátum tasakban

Xofluza 30 mg granulátum tasakban

Xofluza 40 mg granulátum tasakban

Baloxavir-marboxil



Olvassa végig a Használati utasítást mielőtt bekeveri (elkészíti) és/vagy beadásra kerül Önnél a Xofluza készítmény.

- Kérje meg kezelőorvosát és/vagy gyógyszerészét, hogy mutassa meg Önnek, hogyan kell használni a Xofluza készítményt.
- A Használati utasításban szerepő információk Önnek vagy az Ön által gondozott személynek szólnak, de végig „Ön” megszólítást olvashatja.

Tárolás

- Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
- A Xofluza minden esetben gyermekektől elzárva tartandó.

Fontos tudnivalók a Xofluza bevétele/ beadása előtt

- **Vigyázzon, hogy a granulátum (és az összekeverés után a folyadék) ne kerüljön a bőrére.**
- A Xofluza használata előtt és után mosson kezet.
- Használat előtt ellenőrizze a lejárati időt, és hogy a készítmény nem károsodott-e. Ne használja fel a lejárati időn túl vagy ha csomagolás sérült.

A Xofluza szedése vagy beadása

- A Xofluza adagja a beteg testtömgétől függően változik. Lásd az alábbi táblázatot. Ha nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

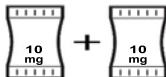
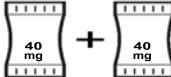
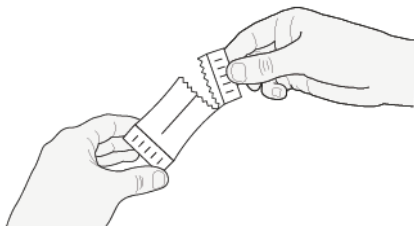
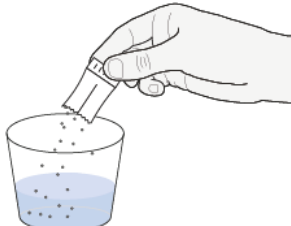
A beteg testtömege	Xofluza dózis
9 kg alatt	2 mg/ttkg ^a
9 kg és kevesebb mint 15 kg között	20 mg (két 10 mg-os tasak)
15 kg és kevesebb mint 20 kg között	30 mg
20 és kevesebb mint 80 kg között	40 mg
Legalább 80 kg	80 mg (két 40 mg-os tasak)

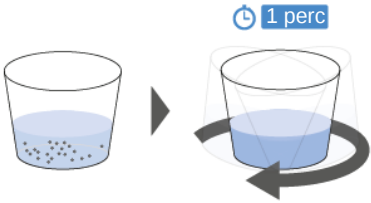
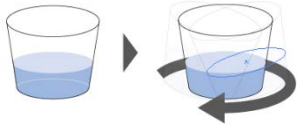
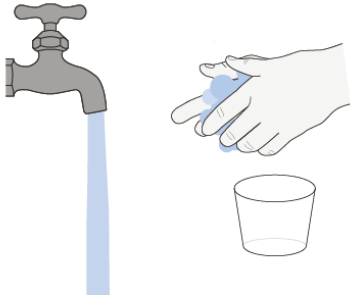
^a az adagot egészségügyi szakembernek kell előkészítenie és beadnia.

- A Xofluza-t egyszeri adagban kell bevenni.
- A Xofluza-t nagyjából 1 evőkanálnyi (körülbelül 15- 20 ml) ivóvízzel kell összekeverni.
- A Xofluza-t az összekeverés után azonnal vegye be.
- A Xofluza enterális tápláláshoz használt szondán keresztül is beadható. Kövesse kezelőorvosa és/vagy gyógyszerésze utasításait, ha szondán keresztül adják be Önnek a gyógyszert.

Előkészítés a Xofluza beadásához

A < 9 kg testsúlyú betegek esetében az előkészítést és a beadást egészségügyi szakembernek kell végeznie.

1. lépés: Mossa meg a kezét.	
2. lépés: Ellenőrizze az adagot (lásd a fenti táblázatot). - Számolja meg az adaghoz szükséges tasakok számát. 20 mg-os adaghoz a 10 mg-os tasakból 2 db-ot használjon fel. A két tasak tartalmát együtt kell bevenni, az alábbi utasításoknak megfelelően 80 mg-os adaghoz a 40 mg-os tasakból 2 db-ot használjon fel. A tasakok tartalmát külön vegye be. Az első tasak alkalmazásakor kövesse a 3- 9. lépéseket, majd a második tasak esetén ismétlje meg a 3- 9. lépéseket.	20 mg-os adag  30 mg-os adag  40 mg-os adag  80 mg-os adag 
3. lépés Készítse össze a hozzávalókat. A következőkre lesz szüksége: - Az Ön adagjához szükséges darabszámú tasak , - egy evőkanál, - egy kis, tiszta pohár, amely egy evőkanálnyi (15-20 ml) ivóvizet tartalmaz.	
4. lépés Űtögesse meg a tasakot(okat), hogy meggyőződjön róla, hogy a granulátum a tasak alján tömörült össze. - A tasakot(okat) kézzel vagy ollóval nyissa ki. - Ügyeljen arra, hogy az ollóval ne vágjon bele a granulátumba.	
5. lépés Öntse bele a granulátumot a pohárba, amely körülbelül 15-20 ml ivóvizet tartalmaz. Űtögesse meg a tasakot, és győződjön meg róla, hogy az összes granulátumot kiürítette e a tasakból.	

6. lépés Óvatosan mozgassa körkörösén a poharat 1 percig, vagy amíg a granulátum teljesen el nem oszlik benne.	
7. lépés Azonnal igya meg.	
8. lépés Töltsön a pohárba ismét 15-20 ml ivóvizet. • Körkörös mozgatóssal oszlassa el a maradék granulátumot. • Azonnal igya meg.	
9. lépés Ismételje meg a 8. lépést még egyszer, ha a pohárban még maradt granulátum.	
10. lépés Mosson kezet és mosson el minden, a Xofluza beadásához szükséges eszközt.	
11. lépés Az üres tasakot(okat) a helyi hatósági követelményeknek megfelelően ki kell dobni.	