VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Xofluza 20 mg filmuhúðaðar töflur
Xofluza 40 mg filmuhúðaðar töflur
Xofluza 80 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Xofluza 20 mg

Hver tafla inniheldur 20 mg af baloxavír marboxíli.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 77,9 mg af laktósa einhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

Xofluza 40 mg

Hver tafla inniheldur 40 mg af baloxavír marboxíli.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 155,8 mg af laktósa einhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

Xofluza 80 mg

Hver tafla inniheldur 80 mg af baloxavír marboxíli.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 311,6 mg af laktósa einhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Xofluza 20 mg

Hvítar eða ljósgular, ílangar, filmuhúðaðar töflur, u.þ.b. 8,6 mm á lengd, með ígreyptu „♋ 772“ á annarri hlið og „20“ á hinni hliðinni.

Xofluza 40 mg

Hvítar eða ljósgular, ílangar, filmuhúðaðar töflur, u.þ.b. 11,1 mm á lengd, með ígreyptu „BXM40“ á annarri hlið.

Xofluza 80 mg

Hvítar eða ljósgular, ílangar, filmuhúðaðar töflur, u.þ.b. 16,1 mm á lengd, með ígreyptu „BXM80“ á annarri hlið.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við inflúensu

Xofluza er ætlað til meðferðar við inflúensu án fylgikvilla hjá sjúklingum 1 árs og eldri.

Fyrirbyggjandi meðferð gegn inflúensu eftir útsetningu

Xofluza er ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar gegn inflúensu hjá sjúklingum 1 árs og eldri eftir útsetningu fyrir smiti.

Nota á Xofluza samkvæmt gildandi meðferðarleiðbeiningum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Meðferð við inflúensu
Taka á stakan skammt af baloxavír marboxíli eins fljótt og kostur er innan 48 klukkustunda eftir að vart verður við einkenni.

Fyrirbyggjandi meðferð gegn inflúensu eftir útsetningu
Taka á stakan skammt af baloxavír marboxíli eins fljótt og kostur er innan 48 klukkustunda eftir náið samneyti við einstakling sem vitað er eða grunur leikur á að sé með inflúensu (sjá kafla 5.1).

Fullorðnir, unglingar, börn og ungbörn (≥1 árs)
Ráðlagður stakur skammtur af baloxavír marboxíli til inntöku fer eftir líkamsþyngd (sjá töflu 1).

Fullorðnir, unglingar og börn sem geta ekki gleypt töflur eða eiga erfitt með það og sjúklingar sem þurfa að fá lyf beint í meltingarveg (gjöf um sondu) geta í stað þessa lyfs fengið meðferð með Xofluza mixtúrukyrni, dreifu. Sjá upplýsingar í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Xofluza mixtúrukyrni, dreifu.

Tafla 1. Skömmtun baloxavír marboxíls samkvæmt líkamsþyngd sjúklings (≥1 árs)

Líkamsþyngd sjúklings	Ráðlagður skammtur til inntöku
< 20 kg	Sjá upplýsingar í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Xofluza mixtúrukyrni, dreifu
≥20 kg - <80 kg	Stakur 40 mg skammtur, tekinn sem 1 x 40 mg tafla EÐA 2 x 20 mg töflur
≥80 kg	Stakur 80 mg skammtur, tekinn sem 1 x 80 mg tafla EÐA 2 x 40 mg töflur

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun endurtekinna skammta af baloxavír marboxíli til meðferðar við inflúensu án fylgikvilla eða fyrirbyggjandi meðferðar eftir útsetningu á neinu einu inflúensutímabili.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir
Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B). Öryggi og verkun við notkun baloxavír marboxíls handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) hefur ekki verið staðfest.

Skert nýrnastarfsemi
Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun baloxvír marboxíls hjá börnum <1 árs. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku. Taka á töflurnar með vatni.

Taka má Xofluza með eða án matar (sjá kafla 5.2).

Ekki skal taka Xofluza með lyfjum sem innihalda fjölgildar katjónir, svo sem hægðalyfjum, sýrubindandi lyfjum eða fæðubótarefnum til inntöku sem innihalda járn, zink, selen, kalsíum eða magnesíum (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Laktósaóþol

Xofluza inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algeran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á baloxavír marboxíl eða virka umbrotsefnið baloxavír

Lyf sem innihalda fjölgildar katjónir geta dregið úr þéttni baloxavírs í plasma. Ekki á að taka Xofluza samhliða lyfjum sem innihalda fjölgildar katjónir, svo sem hægðalyfjum, sýrubindandi lyfjum eða fæðubótarefnum til inntöku sem innihalda járn, zink, selen, kalsíum eða magnesíum.

Ónæmissvar við inflúensuveiru

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á milliverkunum milli inflúensubóluefna og baloxavír marboxíls. Í rannsóknum á inflúensu sem smitaðist á náttúrulegan hátt eða í tilraunum skerti meðferð með Xofluza ekki mótefnasvar við inflúensusýkingu.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engin eða takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun baloxavír marboxíls á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda ekki til beinna eða óbeinna skaðlegra áhrifa með tilliti til eituráhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Í varúðarskyni er æskilegt að forðast notkun Xofluza á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort baloxavír marboxíl eða baloxavír skiljast út í brjóstamjólk. Baloxavír marboxíl og umbrotsefni þess eru skilin út í mjólk hjá rottum.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn.

Taka á ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta við meðferð með Xofluza að teknu tilliti til ávinnings af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferðinni fyrir móðurina.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra sáust í dýrarannsóknum á baloxavír marboxíli (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Xofluza hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Ofnæmisviðbrögð hafa sést eftir markaðssetningu lyfsins, þ.á m. hefur verið tilkynnt um bráðaofnæmi/bráðaofnæmisviðbrögð og vægari ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. ofsakláða og ofnæmisbjúg. Af þessum aukaverkunum hefur aðeins ofsakláði sést í klínískum rannsóknum, í tíðniflokknum „sjaldgæfar“.

Tafla yfir aukaverkanir

Borin hafa verið kennsl á eftirtaldar aukaverkanir við notkun baloxavír marboxíls eftir markaðssetningu lyfsins (tafla 2), bæði í aukaverkanatilkynningum og í rannsóknum án inngripa. Aukaverkanir eru taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkum og er tíðniflokkun aukaverkana sem hér segir: mjög algengar (≥1/10); algengar (≥1/100 til <1/10); sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100); mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000); koma örsjaldan fyrir (<1/10.000) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2. Aukaverkanir hjá fullorðnum, unglingum og börnum eftir markaðssetningu lyfsins

Líffæraflokkur	**Aukaverkun (preferred term, MedDRA)**	**Tíðni**
Ónæmiskerfi	Bráðaofnæmi	Tíðni ekki þekkt
	Bráðaofnæmisviðbrögð	Tíðni ekki þekkt
	Ofnæmi	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð	Ofsakláði*	Sjaldgæfar
	Ofnæmisbjúgur	Tíðni ekki þekkt

*Tíðni ofsakláða byggist á gögnum úr klínískum rannsóknum hjá fullorðnum og unglingum. Ekki var tilkynnt um önnur ofantalin kjörhugtök (preferred terms) í klínískum rannsóknum.

Börn

Öryggissnið baloxavír marboxíls hjá börnum (1 til <12 ára) var ákvarðað út frá gögnum úr rannsóknum á meðferð og fyrirbyggjandi meðferð eftir útsetningu. Tafla 3 sýnir aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum.

Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmi, ofsakláða og ofnæmisbjúg (þroti í andliti, augnlokum og vörum) hjá börnum eftir markaðssetningu lyfsins (sjá töflu 2).

Tafla 3. Aukaverkanir hjá börnum í klínískum rannsóknum

Líffæraflokkur	**Aukaverkun (preferred term, MedDRA)**	**Tíðni**
Meltingarfæri	Niðurgangur	Algengar
	Uppköst	Algengar
Húð og undirhúð	Útbrot	Algengar

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Tilkynnt hefur verið um ofskömmtun baloxavír marboxíls í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins. Í meirihluta tilkynntra tilvika ofskömmtunar varð ekki vart við neinar aukaverkanir. Gögn eru ekki fullnægjandi til að unnt sé að ákvarða hvaða einkennum megi búast við sem afleiðingum af ofskömmtun.

Viðbrögð

Ekkert sértækt móteitur er til við Xofluza. Við ofskömmtun á að hefja hefðbundna stuðningsmeðferð samkvæmt teiknum og einkennum sjúklingsins.

Ólíklegt er að unnt sé að fjarlægja baloxavír að neinu marki með skilun vegna mikillar próteinbindingar lyfsins í sermi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar, önnur veirulyf, ATC-flokkur: J05AX25.

Verkunarháttur

Baloxavír marboxíl er forlyf sem breytist við vatnsrof í baloxavír, sem er virka formið með virkni gegn inflúensuveiru. Baloxavír verkar á cap-háðan endónúkleasa (cap-dependent endonuclease, CEN), ensím sem er sértækt fyrir inflúensuveiru og er í PA (polymerase acidic) undireiningu RNA-pólýmerasafléttu veirunnar, og hindrar þannig umritun (transcription) erfðamengis inflúensuveirunnar, sem veldur hömlun á afritun inflúensuveirunnar.

Verkun in vitro
Í mælingu á hömlunarstyrk var 50% (IC_{50}) baloxavírs 1,4 til 3,1 nmól/l fyrir inflúensuveiru A og 4,5 til 8,9 nmól/l fyrir inflúensuveiru B.

Í mælingu á ræktuðum MDCK-frumum var miðgildi 50% virkrar þéttni (EC_{50}) baloxavírs 0,73 nmól/l (n=31; á bilinu: 0,20-1,85 nmól/l) fyrir stofna af undirflokki A/H1N1, 0,83 nmól/l (n=33; á bilinu: 0,35-2,63 nmól/l) fyrir stofna af undirflokki A/H3N2 og 5,97 nmól/l (n=30; á bilinu: 2,67-14,23 nmól/l) fyrir stofna af undirflokki B.

Í mælingu á minnkun veiruþéttni (virus titer reduction assay) í MDCK-frumum var 90% virk þéttni (EC_{90}) baloxavírs á bilinu 0,46 til 0,98 nmól/l fyrir veirur af undirflokkum A/H1N1 og A/H3N2, 0,80 til 3,16 nmól/l fyrir veirur af fuglaveiruundirflokkum A/H5N1 og A/H7N9 og 2,21 til 6,48 nmól/l fyrir veirur af undirflokki B.

Ónæmi
Veirur sem bera PA/I38T/F/M/N/S stökkbreytinguna og voru valdar *in vitro* eða í klínískum rannsóknum sýna minnkað næmi fyrir baloxavíri og voru breytingar á EC_{50} gildum á bilinu 11 til 57-faldar fyrir inflúensuveiru A og 2 til 8-faldar fyrir inflúensuveiru B.

Í þremur 3. stigs rannsóknum á meðferð við inflúensu án fylgikvilla (sjá hér fyrir neðan) greindist ekkert ónæmi gegn baloxavíri í stofnum sem einangraðir voru við upphaf meðferðar. Í rannsóknunum tveimur hjá fullorðnum og unglingum greindust stökkbreytingarnar PA/I38T/M/N, sem komu fram við meðferðina, greindust hjá 36/370 (9,7%) sjúklinganna og hjá 15/290 (5,2%) sjúklinga sem fengu meðferð með baloxavír marboxíli, en greindust ekki hjá neinum sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Í 3. stigs rannsókninni hjá börnum fundust stökkbreytingarnar PA/I38T/M/S, sem komu fram við meðferðina, hjá 11 af 57 (19,3%) sjúklinga sem voru sýktir af inflúensu og fengu meðferð með baloxavír marboxíli.

Í 3. stigs rannsókninni á fyrirbyggjandi meðferð eftir útsetningu (sjá hér fyrir neðan) greindust stökkbreytingarnar PA/I38T/M hjá 10 af 374 (2,7%) einstaklinga sem fengu meðferð með baloxavír marboxíli. PA/I38 basaskiptabreytingar greindust ekki í einstaklingum sem fengu lyfleysu, að frátöldum 2 einstaklingum sem fengu baloxavír marboxíl sem neyðarlyf.

Baloxavír er virkt *in vitro* gegn inflúensuveirum sem taldar eru ónæmar gegn neuraminidasahemlum, þ.m.t. stofnum með eftirtaldar stökkbreytingar: H274Y í A/H1N1, E119V og R292K í A/H3N2, R152K og D198E í veiru af gerð B, H274Y í A/H5N1, R292K í A/H7N9.

Klínískar rannsóknir

Meðferð við inflúensu án fylgikvilla

Fullorðnir sjúklingar og sjúklingar á unglingsaldri

Capstone 1 rannsóknin (1601T0831) var slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra 3. stigs rannsókn, sem gerð var í Japan og Bandaríkjunum til að meta verkun og öryggi við notkun stakrar töflu af baloxavír marboxíli til inntöku, borið saman við lyfleysu og oseltamivír, hjá heilbrigðum fullorðnum og unglingum með inflúensu án fylgikvilla (á aldrinum ≥12 ára til ≤64 ára). Sjúklingum var slembiraðað til að fá baloxavír marboxíl (sjúklingar sem vógu 40 til <80 kg fengu 40 mg og sjúklingar sem vógu ≥80 kg fengu 80 mg), oseltamivír 75 mg tvisvar á dag í 5 daga (eingöngu ef þeir voru ≥20 ára) eða lyfleysu. Skammtur var gefinn innan 48 klukkustunda frá því að einkenni komu fyrst fram.

Alls voru 1.436 sjúklingar (af þeim voru 118 á aldrinum ≥12 ára til ≤17 ára) teknir inn í rannsóknina meðan á inflúensutímabili Norðurhvels 2016-2017 stóð. Helsti inflúensuveirustofninn í þessari rannsókn var af undirflokki A/H3 (84,8% til 88,1%), en þar á eftir komu stofn af undirflokki B (8,3% til 9,0%) og undirflokki A/H1N1pdm (0,5% til 3,0%). Aðalendapunktur fyrir verkun var tími þar til einkenni tóku að batna (hósti, eymsli í hálsi, höfuðverkur, nefstífla, hitatilfinning eða kuldahrollur, vöðva- eða liðverkir og þreyta). Baloxavír marboxíl leiddi til tölfræðilega marktækrar styttingar tíma þar til einkenni tóku að batna, borið saman við lyfleysu (tafla 4).

Tafla 4. Capstone 1: Tími þar til einkenni tóku að batna hjá (baloxavír marboxíl borið saman við lyfleysu), sýkt meðferðarákvörðunarþýði*

Tími þar til einkenni tóku að batna (miðgildi [klukkustundir])			
Baloxavír marboxíl 40/80 mg (95% öryggismörk) N=455	Lyfleysa (95% öryggismörk) N=230	Munur milli baloxavír marboxíls og lyfleysu (95% öryggismörk fyrir mun)	P-gildi
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	<0,0001

* Sýkt meðferðarákvörðunarþýði (Intention-to-treat Infected population, ITTI): Sjúklingar með staðfesta greiningu inflúensu sem fengu rannsóknarlyfið. Staðfesting á greiningu inflúensu byggðist á niðurstöðum úr RT-PCR á degi 1.

Við samanburð á hópnum sem fékk baloxavír marboxíl og hópnum sem fékk oseltamivír sást ekki tölfræðilega marktækur munur á tíma þar til einkenni tóku að batna (53,5 klukkustundir borið saman við 53,8 klukkustundir, í þeirri röð).

Meðal sjúklinga sem höfðu verið með einkenni í >0 til ≤24 klukkustundir var miðgildi (95% öryggismörk) tíma þar til einkenni tóku að batna 49,3 klukkustundir (44,0; 53,1) hjá sjúklingum sem fengu baloxavír marboxíl og 82,1 klukkustundir (69,5; 92,9) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, en meðal sjúklinga sem höfðu verið með einkenni í >24 til ≤48 klukkustundir var miðgildi (95%

öryggismörk) tíma þar til einkenni tóku að batna 66,2 klukkustundir (54,4; 74,7) hjá sjúklingum sem fengu baloxavír marboxíl og 79,4 klukkustundir (69,0; 91,1) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Miðgildi tíma þar til líkamshiti var aftur orðinn eðlilegur hjá hópnum sem fékk baloxavír marboxíl var 24,5 klukkustundir (95% öryggismörk: 22,6; 26,6) en 42,0 klukkustundir (95% öryggismörk: 37,4; 44,6) hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Enginn munur sást á tíma þar til líkamshiti var aftur orðinn eðlilegur hjá hópnum sem fékk baloxavír marboxíl og hópnum sem fékk oseltamivír.

Capstone 2 rannsóknin (1602T0832), var slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra 3. stigs rannsókn sem gerð var til að meta verkun og öryggi við notkun stakrar töflu af baloxavír marboxíli til inntöku, borið saman við lyfleysu og oseltamivír, hjá fullorðnum og unglingum (≥12 ára) með inflúensu án fylgikvilla, sem voru með a.m.k. einn eiginleika sem jók líkur á að fá fylgikvilla. Sjúklingum var slembiraðað til að fá stakan skammt af baloxavír marboxíli til inntöku (samkvæmt líkamsþyngd eins og í Capstone 1 rannsókninni), oseltamivír 75 mg tvisvar á dag í 5 daga eða lyfleysu. Skammtur var gefinn innan 48 klukkustunda frá því að einkenni komu fyrst fram.

Af alls 2.184 sjúklingum voru 59 á aldrinum ≥12 til ≤17 ára, 446 á aldrinum ≥65 til ≤74 ára, 142 á aldrinum ≥75 til ≤84 ára og 14 voru ≥85 ára. Helstu inflúensuveirustofnarnir í þessari rannsókn voru af undirflokki A/H3 (46,9% til 48,8%) og undirflokki B (38,3% til 43,5%). Aðalendapunktur fyrir verkun var tími þar til inflúensueinkenni tóku að batna (hósti, eymsli í hálsi, höfuðverkur, nefstífla, hitatilfinning eða kuldahrollur, vöðva- eða liðverkir og þreyta. Baloxavír marboxíl leiddi til tölfræðilega marktækrar styttingar tíma þar til einkenni tóku að batna, borið saman við lyfleysu (tafla 5).

Tafla 5. Capstone 2: Tími þar til inflúensueinkenni tóku að batna (baloxavír marboxíl borið saman við lyfleysu), sýkt meðferðarákvörðunarþýði

Tími þar til inflúensueinkenni tóku að batna (miðgildi [klukkustundir])			
Baloxavír marboxíl 40/80 mg (95% öryggismörk) N=385	Lyfleysa (95% öryggismörk) N=385	Munur milli baloxavír marboxíls og lyfleysu (95% öryggismörk fyrir mun)	P-gildi
73,2 (67,5; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (−42,8; −14,6)	<0,0001

Samanburður á hópnum sem fékk baloxavír marboxíl og hópnum sem fékk oseltamivír sýndi engan tölfræðilega marktækan mun á tíma þar til inflúensueinkenni tóku að batna (73,2 klst borið saman við 81,0 klst, í þeirri röð).

Meðal sjúklinga sem höfðu verið með einkenni í >0 til ≤24 klukkustundir var miðgildi (95% öryggismörk) tíma þar til einkenni tóku að batna 68,6 klukkustundir (62,4; 78,8) hjá sjúklingum sem fengu baloxavír marboxíl og 99,1 klukkustundir (79,1; 112,6) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, en meðal sjúklinga sem höfðu verið með einkenni í >24 til ≤48 klukkustundir var miðgildi (95% öryggismörk) tíma þar til einkenni tóku að batna 79,4 klukkustundir (67,9; 96,3) hjá sjúklingum sem fengu baloxavír marboxíl og 106,7 klukkustundir (92,7; 125,4) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Hjá sjúklingum sem voru sýktir af veiru úr flokki A/H3 var miðgildi tíma þar til inflúensueinkenni tóku að batna styttra hjá hópnum sem fékk baloxavír marboxíl en hjá hópnum sem fékk lyfleysu, en ekki styttri en hjá hópnum sem fékk oseltamivír (sjá töflu 6). Hjá sjúklingum sem voru sýktir af veiru úr flokki B var miðgildi tíma þar til inflúensueinkenni tóku að batna styttra hjá hópnum sem fékk baloxavír marboxíl en hjá bæði hópnum sem fékk lyfleysu og hópnum sem fékk oseltamivír (sjá töflu 6).

Tafla 6. Tími þar til einkenni tóku að batna eftir undirflokkum inflúensuveiru, sýkt meðferðarákvörðunarþýði

Tími þar til einkenni tóku að batna (klukkustundir) miðgildi [95% öryggismörk]			
Veira	Baloxavír marboxíl	Lyfleysa	Oseltamivír
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

Miðgildi tíma þar til líkamshiti var aftur orðinn eðlilegur hjá hópnum sem fékk baloxavír marboxíl var 30,8 klukkustundir (95% öryggismörk: 28,2; 35,4) en 50,7 klukkustundir (95% öryggismörk: 44,6; 58,8) hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Enginn greinilegur munur sást á tíma þar til líkamshiti var aftur orðinn eðlilegur hjá hópnum sem fékk baloxavír marboxíl og hópnum sem fékk oseltamivír.

Heildartíðni inflúensutengdra fylgikvilla (andlát, sjúkrahúsinnlögn, skútabólga, miðeyrnabólga, berkjubólga og/eða lungnabólga) var 2,8% (11/388 sjúklingum) í hópnum sem fékk baloxavír marboxíl, en 10,4% (40/386 sjúklingum) í hópnum sem fékk lyfleysu. Minni heildartíðni inflúensutengdra fylgikvilla í hópnum sem fékk baloxavír marboxíl en í hópnum sem fékk lyfleysu stafaði einkum af minni tíðni berkjubólgu (1,8% borið saman við 6,0%, í þeirri röð) og skútabólgu (0,3% borið saman við 2,1%, í þeirri röð).

Börn (1 árs - <12 ára)

Ministone-2 rannsóknin (CP40563) var slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra rannsókn með samanburði við virkt lyf, sem gerð var til að meta öryggi, verkun og lyfjahvörf við notkun staks skammts af baloxavír marboxíli mixtúrukyrni, dreifu til inntöku, borið saman við oseltamivír, hjá börnum (á aldrinum 1 til <12 ára) með inflúensulík einkenni, sem voru heilbrigð að öðru leyti.

Alls var 173 sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 2:1 til að fá stakan skammt af baloxavír marboxíli til inntöku samkvæmt líkamsþyngd (2 mg/kg fyrir sjúklinga sem vógu <20 kg og 40 mg fyrir sjúklinga sem vógu ≥20 kg) eða oseltamivíri (skammtar samkvæmt líkamsþyngd) í 5 daga. Sjúklingar máttu fá parasetamól eftir þörfum. Sjúklingar með eiginleika sem juku líkur á að fá fylgikvilla (14% (25/173)) voru teknir með í rannsóknina. Helsti inflúensuveirustofn í þessari rannsókn var af undirflokki A/H3. Aðalmarkmið rannsóknarinnar var að bera saman öryggi við gjöf staks skammts af baloxavír marboxíli og notkun oseltamivírs tvisvar á dag í 5 daga. Viðbótarmarkmið var að bera saman verkun baloxavír marboxíls og oseltamivírs samkvæmt mælibreytum fyrir verkun, þ.m.t. tími þar til inflúensueinkenni tóku að batna (hósti og einkenni í nefi, tími þar til eðlilegu heilsufari og virkni var náð og tími þar til líkamshiti var aftur orðinn eðlilegur).

Tími þar til teikn og einkenni inflúensu tóku að batna var sambærilegur hjá hópnum sem fékk baloxavír marboxíl (miðgildi 138,1 klukkustundir [95% öryggismörk: 116,6; 163,2]) og hópnum sem fékk oseltamivír (miðgildi 150 klukkustundir [95% öryggismörk: 115,0; 165,7]) sjá töflu 7.

Tafla 7 Tími þar til teikn og einkenni inflúensu tóku að batna, sýkt meðferðarákvörðunarþýði

Tími þar til inflúensueinkenni tóku að batna (miðgildi [klukkustundir])	
Baloxavír marboxíl (95% öryggismörk) N=80	Oseltamivír (95% öryggismörk) N=43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Miðgildi tíma þar til líkamshiti var aftur orðinn eðlilegur var sambærilegt hjá hópnum sem fékk baloxavír marboxíl (41,2 klukkustundir [95% öryggismörk: 24,5; 45,7]) og hópnum sem fékk oseltamivír (46,8 klukkustundir [95% öryggismörk: 30,3; 53,5]).

Heildartíðni inflúensutengdra fylgikvilla (dauðsföll, sjúkrahúsinnlagnir, lungnabólga, berkjubólga, skútabólga, miðeyrnabólga, heilabólga/heilakvilli, hitakrampar, vöðvabólga) var 7,4% (6/81 sjúklingi) í hópnum sem fékk baloxavír marboxíl og 7% (3/43 sjúklingum) í hópnum sem fékk oseltamivír. Tíðni miðeyrnabólgu var 3,7% (3/81 sjúklingi) í hópnum sem fékk baloxavír marboxíl og 4,7% (2/43 sjúklingum) í hópnum sem fékk oseltamivír. Skútabólga, lungnabólga og berkjubólga komu fram hjá einum sjúklingi hver kvilli í hópnum sem fékk baloxavír marboxíl og hitakrampar komu fram hjá einum sjúklingi í hópnum sem fékk oseltamivír.

Fyrirbyggjandi meðferð gegn inflúensu eftir útsetningu

Rannsókn 1719T0834 var slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra 3. stigs rannsókn sem gerð var hjá 749 þátttakendum í Japan til að meta verkun og öryggi við töku stakrar töflu af baloxavír marboxíli eða staks skammts af baloxavír marboxíl mixtúrukyrni, borið saman við lyfleysu, til fyrirbyggjandi meðferðar gegn inflúensu eftir útsetningu. Þátttakendur voru einstaklingar sem dvöldu á sama heimili og inflúensusýktir frumsjúklingar (index patients).

607 þátttakendur >12 ára og 142 þátttakendur 1 árs til <12 ára fengu annaðhvort baloxavír marboxíl skammtað eftir líkamsþyngd eins og í meðferðarrannsóknunum, eða lyfleysu. Meirihluti þátttakenda (73,0%) var tekinn inn í rannsóknina innan 24 klukkustunda eftir að einkenni komu fram hjá frumsjúklingunum. Helstu inflúensuveirustofnar sem frumsjúklingar voru sýktir af voru af undirflokkum A/H3 (48,6%) og undirflokki A/H1N1pdm (47,5%), en þar á eftir kom inflúensa B (0,7%).

Aðalendapunktur fyrir verkun var hlutfall heimilismeðlima sem sýktust af inflúensuveiru og fengu hita og a.m.k. eitt öndunarfæraeinkenni frá degi 1 til dags 10.

Tölfræðilega marktæk lækkun var á hlutfalli þátttakenda með inflúensu sem staðfest var af rannsóknarstofu, frá 13,6% í hópnum sem fékk lyfleysu niður í 1,9% í hópnum sem fékk baloxavír marboxíl (sjá töflu 8).

Tafla 8 Hlutfall þátttakenda með inflúensuveiru, hita og a.m.k. eitt öndunarfæraeinkenni (baloxavír borið saman við lyfleysu)

Hlutfall þátttakenda með inflúensuveiru, hita og a.m.k. eitt öndunarfæraeinkenni (%) aðlagað meðferðarákvörðunarþýði (mITT)*			
Baloxavír marboxíl (95% öryggismörk)	Lyfleysa (95% öryggismörk)	Aðlagað áhættuhlutfall (95% öryggismörk fyrir áhættuhlutfall)	P-gildi
N=374 1,9 (0,8; 3,8)	N=375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	<0,0001
Hlutfall þátttakenda >12 ára með inflúensuveiru, hita og a.m.k. eitt öndunarfæraeinkenni (%)			
N=303 1,3 (0,4; 3,3)	N=304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	<0,0001
Hlutfall þátttakenda 1 árs til <12 ára með inflúensuveiru, hita og a.m.k. eitt öndunarfæraeinkenni (%)			
N=71 4,2 (0,9; 11,9)	N=71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

* Aðlagað meðferðarákvörðunarþýði (modified intention-to-treat, mITT): Allir slembiraðaðir sjúklingar úr hópi heimilisfólks inflúensusýktra frumsjúklinga sem fengu rannsóknarlyfið og þar sem fyrir lágu gögn um verkun eftir upphaf meðferðar. Sömu greiningar voru framkvæmdar á aðlöguðu meðferðarákvörðunarþýði og á öllum slembiröðuðum þátttakendum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Xofluza hjá einum eða fleiri undirhópum barna til meðferðar við inflúensu eða fyrirbyggjandi meðferðar gegn inflúensu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir inntöku breytist baloxavír marboxíl í miklum mæli í virkt umbrotsefni sitt, baloxavír. Þéttni baloxavír marboxíls í plasma er mjög lítil eða undir magngreiningarmörkum (<0,100 ng/ml).

Eftir inntöku staks 80 mg skammts af baloxavír marboxíli er tími þar til hámarksþéttni í plasma næst (T_{max}) u.þ.b. 4 klukkustundir við fastandi ástand. Nýting baloxavírs eftir inntöku baloxavír marboxíls hefur ekki verið staðfest.

Áhrif fæðu

Rannsókn á áhrifum fæðu, þar sem heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefið baloxavír marboxíl ýmist fastandi eða með máltíð (u.þ.b. 400 til 500 kcal, þ.m.t. 150 kcal úr fitu) benti til þess að C_{max} fyrir baloxavír lækkaði um 48% og AUC fyrir baloxavír lækkaði um 36% þegar lyfið er tekið með mat. T_{max} var óbreytt þó lyfið væri tekið með mat. Í klínískum rannsóknum sást enginn munur á verkun sem skipti máli klínískt hvort sem baloxavír marboxíl var tekið með eða án fæðu.

Dreifing

Í *in vitro* rannsókn var binding baloxavírs við prótein í mannasermi, einkum albúmín, 92,9% til 93,9%. Dreifingarrúmmál (apparent volume of distribution) baloxavírs meðan á endanlegum brotthvarfsfasa stóð (Vz/F) eftir inntöku staks skammts af baloxavír marboxíli er u.þ.b. 1.180 lítrar hjá einstaklingum af hvítum kynstofni og 647 lítrar hjá einstaklingum af japönskum kynstofni.

Umbrot

Baloxavír er einkum umbrotið af UGT1A3, með myndun glúkúróníðs, og í minna mæli af CYP3A4, með myndun súlfoxíðs.

Rannsóknir á milliverkunum

Samkvæmt *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á milliverkunum lyfja, er ekki búist við að baloxavír marboxíl eða baloxavír hamli virkni ísóensíma úr CYP eða UGT ensímfjölskyldunum eða valdi örvun sem skiptir máli á virkni CYP ensíma.

Samkvæmt *in vitro* rannsóknum á flutningskerfum og *in vivo* rannsóknum á milliverkunum lyfja, er ekki búist við neinum milliverkunum á lyfjahvörf sem skipta máli milli baloxavír marboxíls eða baloxavírs og lyfja sem eru hvarfefni eftirfarandi flutningspróteina: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eða MATE2K.

Útskilnaður

Eftir inntöku staks 40 mg skammts af [^{14}C]-merktu baloxavír marboxíli var hlutfall heildargeislavirkni sem skilið var út með hægðum 80,1% af gefnum skammti, en 14,7% voru skilin út með þvagi (3,3% af gefnum skammti voru skilin út sem baloxavír í þvagi og 48,7% af gefnum skammti voru skilin út sem baloxavír í hægðum).

Brotthvarf

Lokahelmingunartími ($t_{1/2,z}$) baloxavírs eftir inntöku staks skammts af baloxavír marboxíli hjá einstaklingum af hvítum kynstofni er 79,1 klukkustundir hjá fullorðnum, 50,3 klukkustundir hjá unglingum og 29,4 klukkustundir hjá börnum.

Línulegt/ólínulegt samband

Eftir inntöku staks skammts af baloxavír marboxíli eru lyfjahvörf baloxavírs línuleg á skammtabilinu 6 mg til 80 mg.

Sérstakir sjúklingahópar

Líkamsþyngd
Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er líkamsþyngd mikilvæg skýribreyta fyrir lyfjahvörf baloxavírs. Ráðleggingar um skömmtun baloxavír marboxíls eru byggðar á líkamsþyngd, bæði hjá fullorðnum sjúklingum og börnum (sjá kafla 4.2).

Kyn
Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi ekki fram á neinn mun á lyfjahvörfum baloxavírs milli kynja sem skipti máli klínískt. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum eftir kyni.

Kynþáttur
Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er kynþáttur skýribreyta fyrir úthreinsun baloxavírs eftir inntöku (CL/F), auk líkamsþyngdar; ekki er þó nauðsynlegt að breyta skömmtum af baloxavír marboxíli eftir kynþætti.

Aldur
Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum, þar sem stuðst var við þéttni baloxavírs í plasma í klínískum rannsóknum hjá einstaklingum á aldrinum 1 árs til 64 ára er aldur ekki skýribreyta sem skiptir máli fyrir lyfjahvörf baloxavírs.

Börn
Gögn um lyfjahvörf baloxavírs hjá sjúklingum á aldrinum 1 til <12 ára sýndu að skömmtun eftir líkamsþyngd (2 mg/kg allt að 20 kg og 40 mg fyrir ≥20 kg) gefur svipaða útsetningu fyrir baloxavíri hjá börnum óháð líkamsþyngd og svipaða útsetningu og hjá fullorðnum og unglingum sem fá 40 mg skammt af baloxavír marboxíli.
Lyfjahvörf baloxavír marboxíls hjá börnum yngri en 1 árs hafa ekki verið skilgreind.

Aldraðir
Gögn um lyfjahvörf hjá 181 sjúklingi ≥65 ára sýna að útsetning fyrir baloxavíri í plasma var svipuð og hjá sjúklingum á aldrinum ≥12 til 64 ára.

Skert lifrarstarfsemi
Ekki sást neinn munur sem skipti máli klínískt á lyfjahvörfum baloxavírs hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A og B) og heilbrigðum einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi.

Ekki hefur verið lagt mat á lyfjahvörf hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi
Áhrif skerðingar á nýrnastarfsemi á lyfjahvörf baloxavír marboxíls og baloxavírs hafa ekki verið metin. Ekki er búist við að skerðing á nýrnastarfsemi breyti brotthvarfi baloxavír marboxíls eða baloxavírs.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, bráðum eiturverkunum eða eiturverkunum eftir endurtekna skammta.

Lenging prótrombíntíma (PT) og trombóplastíntíma (APTT) sást hjá rottum við útsetningu sem var a.m.k. jafn mikil og útsetning hjá mönnum samkvæmt $AUC_{0\text{-}24\ klst}$ við sértækar rannsóknaaðstæður, þ.e. fastandi og við neyslu fæðu sem var annað hvort gufusæfð (autoclaved) eða geisluð, sem leiddi til takmörkunar eða skorts á K-vítamíni. Þessi áhrif sáust ekki hjá öpum í rannsóknum sem stóðu í allt að 4 vikur þar sem stærstu skammtar gáfu útsetningu sem jafngilti 8-faldri útsetningu hjá mönnum samkvæmt $AUC_{0\text{-}24\ klst}$. Talið er að þessar niðurstöður hafi takmarkaða klíníska þýðingu.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á hugsanlegum krabbameinsvaldandi áhrifum baloxavír marboxíls.

Forlyfið baloxavír marboxíl og virka form þess, baloxavír, eru ekki talin hafa eituráhrif á erfðaefni þar sem þau voru neikvæð í stökkbreytingaprófi í bakteríum (bacterial reverse mutation tests) og örkjarnaprófum í ræktuðum spendýrafrumum, og þar sem baloxavír marboxíl var neikvætt í örkjarnaprófi hjá nagdýrum *in vivo*.

Baloxavír marboxíl hafði engin áhrif á frjósemi þegar karlkyns og kvenkyns rottum voru gefnir skammtar sem gáfu útsetningu sem jafngildir 5-faldri útsetningu hjá mönnum samkvæmt $AUC_{0\text{-}24klst.}$

Baloxavír marboxíl olli ekki vansköpunum hjá rottum eða kanínum.

Rannsókn á áhrifum baloxavír marboxíls sem tekið var inn á þroska fósturvísa og fóstra, þar sem gefnir voru daglegir skammtar frá 6. til 17. dags meðgöngu, sýndi engin merki um eituráhrif á móður eða fóstur, allt að stærsta skammti sem var prófaður og gaf útsetningu sem jafngildir 5-faldri útsetningu hjá mönnum samkvæmt $AUC_{0\text{-}24klst.}$

Hjá kanínum olli skammtur sem gaf útsetningu sem jafngildir 14-faldri útsetningu hjá mönnum samkvæmt $AUC_{0\text{-}24klst}$ eftir gjöf ráðlagðs hámarksskammts handa mönnum eituráhrifum á móður, sem leiddu til fósturláts og marktækt aukinnar tíðni fóstra með frávik í beinum (hálsrif). Þessi frávik í beinum gengu til baka við vaxtarferli aðlægra hálsliða. Skammtur sem gaf útsetningu sem jafngildir 6-faldri útsetningu hjá mönnum samkvæmt $AUC_{0\text{-}24klst}$ hafði engar aukaverkanir hjá kanínum.

Rannsókn á rottum fyrir og eftir got sýndi engar lyfjatengdar aukaverkanir hjá mæðrum eða ungum, allt að stærsta skammti sem var prófaður og gaf útsetningu sem jafngildir 5-faldri útsetningu hjá mönnum samkvæmt $AUC_{0\text{-}24klst}$.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

<u>Töflukjarni</u>

Laktósa einhýdrat
Natríum kroskarmellósi (E468)
Póvidón K25 (E1201)
Örkristallaður sellulósi (E460)
Natríum sterýl fúmarat

Töfluhúð

Hýprómellósi (E464)
Talkúm (E553b)
Títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Xofluza 20 mg og 40 mg filmuhúðaðar töflur
5 ár.

Xofluza 80 mg filmuhúðaðar töflur
3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkning (OPA/ál/PVC/álþynna).

Pakkningastærðir

Xofluza 20 mg filmuhúðaðar töflur

1 þynna sem inniheldur 2 filmuhúðaðar töflur

Xofluza 40 mg filmuhúðaðar töflur

1 þynna sem inniheldur 1 filmuhúðaða töflu
1 þynna sem inniheldur 2 filmuhúðaðar töflur

Xofluza 80 mg filmuhúðaðar töflur

1 þynna sem inniheldur 1 filmuhúðaða töflu

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 7. janúar 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Xofluza 2 mg/ml mixtúrukyrni, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Mixtúran inniheldur 2 mg/ml af baloxavír marboxíli.

Hjálparefni með þekkta verkun
20 ml af mixtúru innihalda 1,03 mmól (eða 23,6 mg) af natríum og 700 mg af maltitóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúrukyrni, dreifa.
Hvítt eða ljósgult kyrni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við inflúensu

Xofluza er ætlað til meðferðar við inflúensu án fylgikvilla hjá sjúklingum 1 árs og eldri.

Fyrirbyggjandi meðferð gegn inflúensu eftir útsetningu

Xofluza er ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar gegn inflúensu hjá sjúklingum 1 árs og eldri eftir útsetningu fyrir smiti.

Nota á Xofluza samkvæmt gildandi meðferðarleiðbeiningum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Meðferð við inflúensu
Taka á stakan skammt af baloxavír marboxíli eins fljótt og kostur er innan 48 klukkustunda eftir að vart verður við einkenni.

Fyrirbyggjandi meðferð gegn inflúensu eftir útsetningu
Taka á stakan skammt af baloxavír marboxíli eins fljótt og kostur er innan 48 klukkustunda eftir náið samneyti við einstakling sem vitað er eða grunur leikur á að sé með inflúensu (sjá kafla 5.1).

Fullorðnir, unglingar, börn og ungbörn (≥1 árs)
Ráðlagður stakur skammtur af baloxavír marboxíli til inntöku fer eftir líkamsþyngd (sjá töflu 1).

Fullorðnir, unglingar og börn sem vega ≥20 kg, sem geta gleypt töflur, geta í staðinn fengið meðferð með Xofluza töflum í skömmtum sem nema 40 mg eða 80 mg, eftir líkamsþyngd sjúklingsins. Upplýsingar um skömmtun eru í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Xofluza töflur.

Tafla 1. Skömmtun baloxavír marboxíls samkvæmt líkamsþyngd sjúklings (≥1 árs)

Líkamsþyngd sjúklings	Ráðlagður stakur skammtur af mixtúru til inntöku	Rúmmál mixtúru til inntöku*
<20 kg	2 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar	1 ml fyrir hvert kg líkamsþyngdar
≥20 kg - <80 kg	40 mg	20 ml
≥80 kg	80 mg	40 ml**

*Rúmmál mixtúrunnar í glasinu eftir blöndun er 22 ml. Mæla á nákvæmt rúmmál til að gefa með munngjafarsprautunni sem fylgir með í öskjunni, t.d. innihalda 20 ml af mixtúru ráðlagðan stakan skammt sem er 40 mg.
**Til að gefa skammtinn þarf 2 glös af Xofluza mixtúrukyrni, dreifu.

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun endurtekinna skammta af baloxavír marboxíli til meðferðar við inflúensu án fylgikvilla eða fyrirbyggjandi meðferðar eftir útsetningu á neinu einu inflúensutímabili.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir
Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B). Öryggi og verkun við notkun baloxavír marboxíls handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) hefur ekki verið staðfest.

Skert nýrnastarfsemi
Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun baloxvír marboxíls hjá börnum <1 árs. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku eða notkunar beint í meltingarveg (um sondu).

Taka má Xofluza með eða án matar (sjá kafla 5.2). Ekki á að blanda mixtúrukyrni, dreifu, eða tilbúinni mixtúru við mat. Öll blöndun sem ekki er ráðlögð er á ábyrgð viðkomandi heilbrigðisstarfsmanns eða notanda.

Ekki skal taka Xofluza með lyfjum sem innihalda fjölgildar katjónir, svo sem hægðalyfjum, sýrubindandi lyfjum eða fæðubótarefnum til inntöku sem innihalda járn, zink, selen, kalsíum eða magnesíum (sjá kafla 4.5).

Ráðlagt er að heilbrigðisstarfsmaður blandi Xofluza mixtúrukyrni, dreifu, fyrir afhendingu. Ef sjúklingurinn eða umönnunaraðili hans blandar mixtúruna verður að ráðleggja þeim að lesa notkunarleiðbeiningarnar áður en lyfið er blandað og gefið.

Leiðbeiningar um blöndun Xofluza mixtúrukyrnis fyrir gjöf lyfsins eru í kafla 6.6.

Eftir blöndun er lyfið gráhvít, hvít eða ljósgul, ógegnsæ dreifa.

Gefa má ráðlagðan skammt um magasondu. Skola á magasonduna með vatni fyrir og eftir gjöf Xofluza. Fylgja á leiðbeiningum framleiðanda magasondunnar við gjöf lyfsins, sjá kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Natríum

Lyfið inniheldur 23,6 mg af natríum í hverjum 20 ml af mixtúru, dreifu, sem jafngildir 1,2% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Maltitól

Lyfið inniheldur 700 mg af maltitóli í hverjum 20 ml af mixtúru, dreifu. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á baloxavír marboxíl eða virka umbrotsefnið baloxavír

Lyf sem innihalda fjölgildar katjónir geta dregið úr þéttni baloxavírs í plasma. Ekki á að taka Xofluza samhliða lyfjum sem innihalda fjölgildar katjónir, svo sem hægðalyfjum, sýrubindandi lyfjum eða fæðubótarefnum til inntöku sem innihalda járn, zink, selen, kalsíum eða magnesíum.

Ónæmissvar við inflúensuveiru

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á milliverkunum milli inflúensubóluefna og baloxavír marboxíls. Í rannsóknum á inflúensu sem smitaðist á náttúrulegan hátt eða í tilraunum skerti meðferð með Xofluza ekki mótefnasvar við inflúensusýkingu.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engin eða takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun baloxavír marboxíls á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda ekki til beinna eða óbeinna skaðlegra áhrifa með tilliti til eituráhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Í varúðarskyni er æskilegt að forðast notkun Xofluza á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort baloxavír marboxíl eða baloxavír skiljast út í brjóstamjólk. Baloxavír marboxíl og umbrotsefni þess eru skilin út í mjólk hjá rottum.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn.

Taka á ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta við meðferð með Xofluza að teknu tilliti til ávinnings af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferðinni fyrir móðurina.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra sáust í dýrarannsóknum á baloxavír marboxíli (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Xofluza hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Ofnæmisviðbrögð hafa sést eftir markaðssetningu lyfsins, þ.á m. hefur verið tilkynnt um bráðaofnæmi/bráðaofnæmisviðbrögð og vægari ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. ofsakláða og ofnæmisbjúg. Af þessum aukaverkunum hefur aðeins ofsakláði sést í klínískum rannsóknum, í tíðniflokknum „sjaldgæfar“.

Tafla yfir aukaverkanir

Borin hafa verið kennsl á eftirtaldar aukaverkanir við notkun baloxavír marboxíls eftir markaðssetningu lyfsins (tafla 2), bæði í aukaverkanatilkynningum og í rannsóknum án inngripa. Aukaverkanir eru taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkum og er tíðniflokkun aukaverkana sem hér segir: mjög algengar (≥1/10); algengar (≥1/100 til <1/10); sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100); mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000); koma örsjaldan fyrir (<1/10.000) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2. Aukaverkanir hjá fullorðnum, unglingum og börnum eftir markaðssetningu lyfsins

Líffæraflokkur	**Aukaverkun (preferred term, MedDRA)**	**Tíðni**
Ónæmiskerfi	Bráðaofnæmi	Tíðni ekki þekkt
	Bráðaofnæmisviðbrögð	Tíðni ekki þekkt
	Ofnæmi	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð	Ofsakláði*	Sjaldgæfar
	Ofnæmisbjúgur	Tíðni ekki þekkt

*Tíðni ofsakláða byggist á gögnum úr klínískum rannsóknum hjá fullorðnum og unglingum. Ekki var tilkynnt um önnur ofantalin kjörhugtök (preferred terms) í klínískum rannsóknum.

Börn

Öryggissnið baloxavír marboxíls hjá börnum (1 til <12 ára) var ákvarðað út frá gögnum úr rannsóknum á meðferð og fyrirbyggjandi meðferð eftir útsetningu. Tafla 3 sýnir aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum.

Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmi, ofsakláða og ofnæmisbjúg (þroti í andliti, augnlokum og vörum) hjá börnum eftir markaðssetningu lyfsins (sjá töflu 2).

Tafla 3. Aukaverkanir hjá börnum í klínískum rannsóknum

Líffæraflokkur	**Aukaverkun (preferred term, MedDRA)**	**Tíðni**
Meltingarfæri	Niðurgangur	Algengar
	Uppköst	Algengar
Húð og undirhúð	Útbrot	Algengar

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Tilkynnt hefur verið um ofskömmtun baloxavír marboxíls í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins. Í meirihluta tilkynntra tilvika ofskömmtunar varð ekki vart við neinar aukaverkanir. Gögn eru ekki fullnægjandi til að unnt sé að ákvarða hvaða einkennum megi búast við sem afleiðingum af ofskömmtun.

Viðbrögð

Ekkert sértækt móteitur er til við Xofluza. Við ofskömmtun á að hefja hefðbundna stuðningsmeðferð samkvæmt teiknum og einkennum sjúklingsins.

Ólíklegt er að unnt sé að fjarlægja baloxavír að neinu marki með skilun vegna mikillar próteinbindingar lyfsins í sermi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar, önnur veirulyf, ATC-flokkur: J05AX25.

Verkunarháttur

Baloxavír marboxíl er forlyf sem breytist við vatnsrof í baloxavír, sem er virka formið með virkni gegn inflúensuveiru. Baloxavír verkar á cap-háðan endónúkleasa (cap-dependent endonuclease, CEN), ensím sem er sértækt fyrir inflúensuveiru og er í PA (polymerase acidic) undireiningu RNA-pólýmerasafléttu veirunnar, og hindrar þannig umritun (transcription) erfðamengis inflúensuveirunnar, sem veldur hömlun á afritun inflúensuveirunnar.

Verkun in vitro
Í mælingu á hömlunarstyrk var 50% (IC_{50}) baloxavírs 1,4 til 3,1 nmól/l fyrir inflúensuveiru A og 4,5 til 8,9 nmól/l fyrir inflúensuveiru B.

Í mælingu á ræktuðum MDCK-frumum var miðgildi 50% virkrar þéttni (EC_{50}) baloxavírs 0,73 nmól/l (n=31; á bilinu: 0,20-1,85 nmól/l) fyrir stofna af undirflokki A/H1N1, 0,83 nmól/l (n=33; á bilinu: 0,35-2,63 nmól/l) fyrir stofna af undirflokki A/H3N2 og 5,97 nmól/l (n=30; á bilinu: 2,67-14,23 nmól/l) fyrir stofna af undirflokki B.

Í mælingu á minnkun veiruþéttni (virus titer reduction assay) í MDCK-frumum var 90% virk þéttni (EC_{90}) baloxavírs á bilinu 0,46 til 0,98 nmól/l fyrir veirur af undirflokkum A/H1N1 og A/H3N2, 0,80 til 3,16 nmól/l fyrir veirur af fuglaveiruundirflokkum A/H5N1 og A/H7N9 og 2,21 til 6,48 nmól/l fyrir veirur af undirflokki B.

Ónæmi
Veirur sem bera PA/I38T/F/M/N/S stökkbreytinguna og voru valdar *in vitro* eða í klínískum rannsóknum sýna minnkað næmi fyrir baloxavíri og voru breytingar á EC_{50} gildum á bilinu 11 til 57-faldar fyrir inflúensuveiru A og 2 til 8-faldar fyrir inflúensuveiru B.

Í þremur 3. stigs rannsóknum á meðferð við inflúensu án fylgikvilla (sjá hér fyrir neðan) greindist ekkert ónæmi gegn baloxavíri í stofnum sem einangraðir voru við upphaf meðferðar. Í rannsóknunum tveimur hjá fullorðnum og unglingum greindust stökkbreytingarnar PA/I38T/M/N, sem komu fram við meðferðina, greindust hjá 36/370 (9,7%) sjúklinganna og hjá 15/290 (5,2%) sjúklinga sem fengu meðferð með baloxavír marboxíli, en greindust ekki hjá neinum sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Í 3. stigs rannsókninni hjá börnum fundust stökkbreytingarnar PA/I38T/M/S, sem komu fram við meðferðina, hjá 11 af 57 (19,3%) sjúklinga sem voru sýktir af inflúensu og fengu meðferð með baloxavír marboxíli. Í 3. stigs rannsókninni á fyrirbyggjandi meðferð eftir útsetningu (sjá hér fyrir neðan) greindust stökkbreytingarnar PA/I38T/M hjá 10 af 374 (2,7%) einstaklinga sem fengu meðferð með baloxavír marboxíli. PA/I38 basaskiptabreytingar greindust ekki í einstaklingum sem fengu lyfleysu, að frátöldum 2 einstaklingum sem fengu baloxavír marboxíl sem neyðarlyf.

Baloxavír er virkt *in vitro* gegn inflúensuveirum sem taldar eru ónæmar gegn neuraminidasahemlum, þ.m.t. stofnum með eftirtaldar stökkbreytingar: H274Y í A/H1N1, E119V og R292K í A/H3N2, R152K og D198E í veiru af gerð B, H274Y í A/H5N1, R292K í A/H7N9.

Klínískar rannsóknir

Meðferð við inflúensu án fylgikvilla

Fullorðnir sjúklingar og sjúklingar á unglingsaldri

Capstone 1 rannsóknin (1601T0831) var slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra 3. stigs rannsókn, sem gerð var í Japan og Bandaríkjunum til að meta verkun og öryggi við notkun stakrar töflu af baloxavír marboxíli til inntöku, borið saman við lyfleysu og oseltamivír, hjá heilbrigðum fullorðnum og unglingum með inflúensu án fylgikvilla (á aldrinum ≥12 ára til ≤64 ára). Sjúklingum var slembiraðað til að fá baloxavír marboxíl (sjúklingar sem vógu 40 til <80 kg fengu 40 mg og sjúklingar sem vógu ≥80 kg fengu 80 mg), oseltamivír 75 mg tvisvar á dag í 5 daga (eingöngu ef þeir voru ≥20 ára) eða lyfleysu. Skammtur var gefinn innan 48 klukkustunda frá því að einkenni komu fyrst fram.

Alls voru 1.436 sjúklingar (af þeim voru 118 á aldrinum ≥12 ára til ≤17 ára) teknir inn í rannsóknina meðan á inflúensutímabili Norðurhvels 2016-2017 stóð. Helsti inflúensuveirustofninn í þessari rannsókn var af undirflokki A/H3 (84,8% til 88,1%), en þar á eftir komu stofn af undirflokki B (8,3% til 9,0%) og undirflokki A/H1N1pdm (0,5% til 3,0%). Aðalendapunktur fyrir verkun var tími þar til einkenni tóku að batna (hósti, eymsli í hálsi, höfuðverkur, nefstífla, hitatilfinning eða kuldahrollur, vöðva- eða liðverkir og þreyta). Baloxavír marboxíl leiddi til tölfræðilega marktækrar styttingar tíma þar til einkenni tóku að batna, borið saman við lyfleysu (tafla 4).

Tafla 4. Capstone 1: Tími þar til einkenni tóku að batna hjá (baloxavír marboxíl borið saman við lyfleysu), sýkt meðferðarákvörðunarþýði*

Tími þar til einkenni tóku að batna (miðgildi [klukkustundir])			
Baloxavír marboxíl 40/80 mg (95% öryggismörk) N=455	Lyfleysa (95% öryggismörk) N=230	Munur milli baloxavír marboxíls og lyfleysu (95% öryggismörk fyrir mun)	P-gildi
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	<0,0001

* Sýkt meðferðarákvörðunarþýði (Intention-to-treat Infected population, ITTI): Sjúklingar með staðfesta greiningu inflúensu sem fengu rannsóknarlyfið. Staðfesting á greiningu inflúensu byggðist á niðurstöðum úr RT-PCR á degi 1.

Við samanburð á hópnum sem fékk baloxavír marboxíl og hópnum sem fékk oseltamivír sást ekki tölfræðilega marktækur munur á tíma þar til einkenni tóku að batna (53,5 klukkustundir borið saman við 53,8 klukkustundir, í þeirri röð).

Meðal sjúklinga sem höfðu verið með einkenni í >0 til ≤24 klukkustundir var miðgildi (95% öryggismörk) tíma þar til einkenni tóku að batna 49,3 klukkustundir (44,0; 53,1) hjá sjúklingum sem fengu baloxavír marboxíl og 82,1 klukkustundir (69,5; 92,9) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, en meðal sjúklinga sem höfðu verið með einkenni í >24 til ≤48 klukkustundir var miðgildi (95% öryggismörk) tíma þar til einkenni tóku að batna 66,2 klukkustundir (54,4; 74,7) hjá sjúklingum sem fengu baloxavír marboxíl og 79,4 klukkustundir (69,0; 91,1) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Miðgildi tíma þar til líkamshiti var aftur orðinn eðlilegur hjá hópnum sem fékk baloxavír marboxíl var 24,5 klukkustundir (95% öryggismörk: 22,6; 26,6) en 42,0 klukkustundir (95% öryggismörk: 37,4; 44,6) hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Enginn munur sást á tíma þar til líkamshiti var aftur orðinn eðlilegur hjá hópnum sem fékk baloxavír marboxíl og hópnum sem fékk oseltamivír.

Capstone 2 rannsóknin (1602T0832), var slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra 3. stigs rannsókn sem gerð var til að meta verkun og öryggi við notkun stakrar töflu af baloxavír marboxíli til inntöku, borið saman við lyfleysu og oseltamivír, hjá fullorðnum og unglingum (≥12 ára) með inflúensu án fylgikvilla, sem voru með a.m.k. einn eiginleika sem jók líkur á að fá fylgikvilla. Sjúklingum var slembiraðað til að fá stakan skammt af baloxavír marboxíli til inntöku (samkvæmt líkamsþyngd eins og í Capstone 1 rannsókninni), oseltamivír 75 mg tvisvar á dag í 5 daga eða lyfleysu. Skammtur var gefinn innan 48 klukkustunda frá því að einkenni komu fyrst fram.

Af alls 2.184 sjúklingum voru 59 á aldrinum ≥12 til ≤17 ára, 446 á aldrinum ≥65 til ≤74 ára, 142 á aldrinum ≥75 til ≤84 ára og 14 voru ≥85 ára. Helstu inflúensuveirustofnarnir í þessari rannsókn voru af undirflokki A/H3 (46,9% til 48,8%) og undirflokki B (38,3% til 43,5%). Aðalendapunktur fyrir verkun var tími þar til inflúensueinkenni tóku að batna (hósti, eymsli í hálsi, höfuðverkur, nefstífla, hitatilfinning eða kuldahrollur, vöðva- eða liðverkir og þreyta. Baloxavír marboxíl leiddi til tölfræðilega marktækrar styttingar tíma þar til einkenni tóku að batna, borið saman við lyfleysu (tafla 5).

Tafla 5. Capstone 2: Tími þar til inflúensueinkenni tóku að batna (baloxavír marboxíl borið saman við lyfleysu), sýkt meðferðarákvörðunarþýði

Tími þar til inflúensueinkenni tóku að batna (miðgildi [klukkustundir])			
Baloxavír marboxíl 40/80 mg (95% öryggismörk) N=385	Lyfleysa (95% öryggismörk) N=385	Munur milli baloxavír marboxíls og lyfleysu (95% öryggismörk fyrir mun)	P-gildi
73,2 (67,5; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (−42,8; −14,6)	<0,0001

Samanburður á hópnum sem fékk baloxavír marboxíl og hópnum sem fékk oseltamivír sýndi engan tölfræðilega marktækan mun á tíma þar til inflúensueinkenni tóku að batna (73,2 klst borið saman við 81,0 klst, í þeirri röð).

Meðal sjúklinga sem höfðu verið með einkenni í >0 til ≤24 klukkustundir var miðgildi (95% öryggismörk) tíma þar til einkenni tóku að batna 68,6 klukkustundir (62,4; 78,8) hjá sjúklingum sem fengu baloxavír marboxíl og 99,1 klukkustundir (79,1; 112,6) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, en meðal sjúklinga sem höfðu verið með einkenni í >24 til ≤48 klukkustundir var miðgildi (95% öryggismörk) tíma þar til einkenni tóku að batna 79,4 klukkustundir (67,9; 96,3) hjá sjúklingum sem fengu baloxavír marboxíl og 106,7 klukkustundir (92,7; 125,4) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Hjá sjúklingum sem voru sýktir af veiru úr flokki A/H3 var miðgildi tíma þar til inflúensueinkenni tóku að batna styttra hjá hópnum sem fékk baloxavír marboxíl en hjá hópnum sem fékk lyfleysu, en ekki styttri en hjá hópnum sem fékk oseltamivír (sjá töflu 6). Hjá sjúklingum sem voru sýktir af veiru úr flokki B var miðgildi tíma þar til inflúensueinkenni tóku að batna styttra hjá hópnum sem fékk baloxavír marboxíl en hjá bæði hópnum sem fékk lyfleysu og hópnum sem fékk oseltamivír (sjá töflu 6).

Tafla 6. Tími þar til einkenni tóku að batna eftir undirflokkum inflúensuveiru, sýkt meðferðarákvörðunarþýði

Tími þar til einkenni tóku að batna (klukkustundir) miðgildi [95% öryggismörk]			
Veira	Baloxavír marboxíl	Lyfleysa	Oseltamivír
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

Miðgildi tíma þar til líkamshiti var aftur orðinn eðlilegur hjá hópnum sem fékk baloxavír marboxíl var 30,8 klukkustundir (95% öryggismörk: 28,2; 35,4) en 50,7 klukkustundir (95% öryggismörk: 44,6; 58,8) hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Enginn greinilegur munur sást á tíma þar til líkamshiti var aftur orðinn eðlilegur hjá hópnum sem fékk baloxavír marboxíl og hópnum sem fékk oseltamivír.

Heildartíðni inflúensutengdra fylgikvilla (andlát, sjúkrahúsinnlögn, skútabólga, miðeyrnabólga, berkjubólga og/eða lungnabólga) var 2,8% (11/388 sjúklingum) í hópnum sem fékk baloxavír marboxíl, en 10,4% (40/386 sjúklingum) í hópnum sem fékk lyfleysu. Minni heildartíðni inflúensutengdra fylgikvilla í hópnum sem fékk baloxavír marboxíl en í hópnum sem fékk lyfleysu stafaði einkum af minni tíðni berkjubólgu (1,8% borið saman við 6,0%, í þeirri röð) og skútabólgu (0,3% borið saman við 2,1%, í þeirri röð).

Börn (1 árs - <12 ára)

Ministone-2 rannsóknin (CP40563) var slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra rannsókn með samanburði við virkt lyf, sem gerð var til að meta öryggi, verkun og lyfjahvörf við notkun staks skammts af baloxavír marboxíl mixtúrukyrni, dreifu, til inntöku, borið saman við oseltamivír, hjá börnum (á aldrinum 1 til <12 ára) með inflúensulík einkenni, sem voru heilbrigð að öðru leyti.

Alls var 173 sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 2:1 til að fá stakan skammt af baloxavír marboxíli til inntöku samkvæmt líkamsþyngd (2 mg/kg fyrir sjúklinga sem vógu <20 kg og 40 mg fyrir sjúklinga sem vógu ≥20 kg) eða oseltamivíri (skammtar samkvæmt líkamsþyngd) í 5 daga. Sjúklingar máttu fá parasetamól eftir þörfum. Sjúklingar með eiginleika sem juku líkur á að fá fylgikvilla (14% (25/173)) voru teknir með í rannsóknina. Helsti inflúensuveirustofn í þessari rannsókn var af undirflokki A/H3. Aðalmarkmið rannsóknarinnar var að bera saman öryggi við gjöf staks skammts af baloxavír marboxíli og notkun oseltamivírs tvisvar á dag í 5 daga. Viðbótarmarkmið var að bera saman verkun baloxavír marboxíls og oseltamivírs samkvæmt mælibreytum fyrir verkun, þ.m.t. tími þar til inflúensueinkenni tóku að batna (hósti og einkenni í nefi, tími þar til eðlilegu heilsufari og virkni var náð og tími þar til líkamshiti var aftur orðinn eðlilegur).

Tími þar til teikn og einkenni inflúensu tóku að batna var sambærilegur hjá hópnum sem fékk baloxavír marboxíl (miðgildi 138,1 klukkustundir [95% öryggismörk: 116,6; 163,2]) og hópnum sem fékk oseltamivír (miðgildi 150 klukkustundir [95% öryggismörk: 115,0; 165,7]) sjá töflu 7.

Tafla 7 Tími þar til teikn og einkenni inflúensu tóku að batna, sýkt meðferðarákvörðunarþýði

Tími þar til inflúensueinkenni tóku að batna (miðgildi [klukkustundir])	
Baloxavír marboxíl (95% öryggismörk) N=80	Oseltamivír (95% öryggismörk) N=43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Miðgildi tíma þar til líkamshiti var aftur orðinn eðlilegur var sambærilegt hjá hópnum sem fékk baloxavír marboxíl (41,2 klukkustundir [95% öryggismörk: 24,5; 45,7]) og hópnum sem fékk oseltamivír (46,8 klukkustundir [95% öryggismörk: 30,3; 53,5]).

Heildartíðni inflúensutengdra fylgikvilla (dauðsföll, sjúkrahúsinnlagnir, lungnabólga, berkjubólga, skútabólga, miðeyrnabólga, heilabólga/heilakvilli, hitakrampar, vöðvabólga) var 7,4% (6/81 sjúklingi) í hópnum sem fékk baloxavír marboxíl og 7% (3/43 sjúklingum) í hópnum sem fékk oseltamivír. Tíðni miðeyrnabólgu var 3,7% (3/81 sjúklingi) í hópnum sem fékk baloxavír marboxíl og 4,7% (2/43 sjúklingum) í hópnum sem fékk oseltamivír. Skútabólga, lungnabólga og berkjubólga komu fram hjá einum sjúklingi hver kvilli í hópnum sem fékk baloxavír marboxíl og hitakrampar komu fram hjá einum sjúklingi í hópnum sem fékk oseltamivír.

Fyrirbyggjandi meðferð gegn inflúensu eftir útsetningu

Rannsókn 1719T0834 var slembiröðuð, tvíblind, fjölsetra 3. stigs rannsókn sem gerð var hjá 749 þátttakendum í Japan til að meta verkun og öryggi við töku stakrar töflu af baloxavír marboxíli eða staks skammts af baloxavír marboxíl mixtúrukyrni, borið saman við lyfleysu, til fyrirbyggjandi meðferðar gegn inflúensu eftir útsetningu. Þátttakendur voru einstaklingar sem dvöldu á sama heimili og inflúensusýktir frumsjúklingar (index patients).

607 þátttakendur >12 ára og 142 þátttakendur 1 árs til <12 ára fengu annað hvort baloxavír marboxíl skammtað eftir líkamsþyngd eins og í meðferðarrannsóknunum eða lyfleysu. Meirihluti þátttakenda (73,0%) var tekinn inn í rannsóknina innan 24 klukkustunda eftir að einkenni komu fram hjá frumsjúklingunum. Helstu inflúensuveirustofnar sem frumsjúklingar voru sýktir af voru af undirflokkum A/H3 (48,6%) og undirflokki A/H1N1pdm (47,5%), en þar á eftir kom inflúensa B (0,7%).

Aðalendapunktur fyrir verkun var hlutfall heimilismeðlima sem sýktust af inflúensuveiru og fengu hita og a.m.k. eitt öndunarfæraeinkenni frá degi 1 til dags 10.

Tölfræðilega marktæk lækkun var á hlutfalli þátttakenda með inflúensu sem staðfest var af rannsóknarstofu, frá 13,6% í hópnum sem fékk lyfleysu niður í 1,9% í hópnum sem fékk baloxavír marboxíl (sjá töflu 8).

Tafla 8 Hlutfall þátttakenda með inflúensuveiru, hita og a.m.k. eitt öndunarfæraeinkenni (baloxavír borið saman við lyfleysu)

Hlutfall þátttakenda með inflúensuveiru, hita og a.m.k. eitt öndunarfæraeinkenni (%) aðlagað meðferðarákvörðunarþýði (mITT)*			
Baloxavír marboxíl (95% öryggismörk)	Lyfleysa (95% öryggismörk)	Aðlagað áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	P-gildi
N=374 1,9 (0,8; 3,8)	N=375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	<0,0001
Hlutfall þátttakenda >12 ára með inflúensuveiru, hita og a.m.k. eitt öndunarfæraeinkenni (%)			
N=303 1,3 (0,4; 3,3)	N=304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	<0,0001
Hlutfall þátttakenda 1 árs til <12 ára með inflúensuveiru, hita og a.m.k. eitt öndunarfæraeinkenni (%)			
N = 71 4,2 (0,9; 11,9)	N = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

* Aðlagað meðferðarákvörðunarþýði (modified intention-to-treat, mITT): Allir slembiraðaðir sjúklingar úr hópi heimilisfólks inflúensusýktra frumsjúklinga sem fengu rannsóknarlyfið og þar sem fyrir lágu gögn um verkun eftir upphaf meðferðar. Sömu greiningar voru framkvæmdar á aðlöguðu meðferðarákvörðunarþýði og á öllum slembiröðuðum þátttakendum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Xofluza hjá einum eða fleiri undirhópum barna til meðferðar við inflúensu eða fyrirbyggjandi meðferðar gegn inflúensu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir inntöku breytist baloxavír marboxíl í miklum mæli í virkt umbrotsefni sitt, baloxavír. Þéttni baloxavír marboxíls í plasma er mjög lítil eða undir magngreiningarmörkum (<0,100 ng/ml).

Eftir inntöku staks 80 mg skammts af baloxavír marboxíli er tími þar til hámarksþéttni í plasma næst (T_{max}) u.þ.b. 4 klukkustundir við fastandi ástand. Nýting baloxavírs eftir inntöku baloxavír marboxíls hefur ekki verið staðfest.

Áhrif fæðu

Rannsókn á áhrifum fæðu, þar sem heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefið baloxavír marboxíl ýmist fastandi eða með máltíð (u.þ.b. 400 til 500 kcal, þ.m.t. 150 kcal úr fitu) benti til þess að C_{max} fyrir baloxavír lækkaði um 48% og AUC fyrir baloxavír lækkaði um 36% þegar lyfið er tekið með mat. T_{max} var óbreytt þó lyfið væri tekið með mat. Í klínískum rannsóknum sást enginn munur á verkun sem skipti máli klínískt hvort sem baloxavír marboxíl var tekið með eða án fæðu.

Dreifing

Í *in vitro* rannsókn var binding baloxavírs við prótein í mannasermi, einkum albúmín, 92,9% til 93,9%. Dreifingarrúmmál (apparent volume of distribution) baloxavírs meðan á endanlegum brotthvarfsfasa stóð (Vz/F) eftir inntöku staks skammts af baloxavír marboxíli er u.þ.b. 1.180 lítrar hjá einstaklingum af hvítum kynstofni og 647 lítrar hjá einstaklingum af japönskum kynstofni.

Umbrot

Baloxavír er einkum umbrotið af UGT1A3, með myndun glúkúróníðs, og í minna mæli af CYP3A4, með myndun súlfoxíðs.

Rannsóknir á milliverkunum

Samkvæmt *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á milliverkunum lyfja, er ekki búist við að baloxavír marboxíl eða baloxavír hamli virkni ísóensíma úr CYP eða UGT ensímfjölskyldunum eða valdi örvun sem skiptir máli á virkni CYP ensíma.

Samkvæmt *in vitro* rannsóknum á flutningskerfum og *in vivo* rannsóknum á milliverkunum lyfja, er ekki búist við neinum milliverkunum á lyfjahvörf sem skipta máli milli baloxavír marboxíls eða baloxavírs og lyfja sem eru hvarfefni eftirfarandi flutningspróteina: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eða MATE2K.

Útskilnaður

Eftir inntöku staks 40 mg skammts af [^{14}C]-merktu baloxavír marboxíli var hlutfall heildargeislavirkni sem skilið var út með hægðum 80,1% af gefnum skammti, en 14,7% voru skilin út með þvagi (3,3% af gefnum skammti voru skilin út sem baloxavír í þvagi og 48,7% af gefnum skammti voru skilin út sem baloxavír í hægðum).

Brotthvarf

Lokahelmingunartími ($t_{1/2,z}$) baloxavírs eftir inntöku staks skammts af baloxavír marboxíli hjá einstaklingum af hvítum kynstofni er 79,1 klukkustundir hjá fullorðnum, 50,3 klukkustundir hjá unglingum og 29,4 klukkustundir hjá börnum.

Línulegt/ólínulegt samband

Eftir inntöku staks skammts af baloxavír marboxíli eru lyfjahvörf baloxavírs línuleg á skammtabilinu 6 mg til 80 mg.

Sérstakir sjúklingahópar

Líkamsþyngd
Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er líkamsþyngd mikilvæg skýribreyta fyrir lyfjahvörf baloxavírs. Ráðleggingar um skömmtun baloxavír marboxíls eru byggðar á líkamsþyngd, bæði hjá fullorðnum sjúklingum og börnum (sjá kafla 4.2).

Kyn
Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi ekki fram á neinn mun á lyfjahvörfum baloxavírs milli kynja sem skipti máli klínískt. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum eftir kyni.

Kynþáttur
Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er kynþáttur skýribreyta fyrir úthreinsun baloxavírs eftir inntöku (CL/F), auk líkamsþyngdar; ekki er þó nauðsynlegt að breyta skömmtum af baloxavír marboxíli eftir kynþætti.

Aldur
Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum, þar sem stuðst var við þéttni baloxavírs í plasma í klínískum rannsóknum hjá einstaklingum á aldrinum 1 árs til 64 ára er aldur ekki skýribreyta sem skiptir máli fyrir lyfjahvörf baloxavírs.

Börn
Gögn um lyfjahvörf baloxavírs hjá sjúklingum á aldrinum 1 til <12 ára sýndu að skömmtun eftir líkamsþyngd (2 mg/kg allt að 20 kg og 40 mg fyrir ≥20 kg) gefur svipaða útsetningu fyrir baloxavíri hjá börnum óháð líkamsþyngd og svipaða útsetningu og hjá fullorðnum og unglingum sem fá 40 mg skammt af baloxavír marboxíli.
Lyfjahvörf baloxavír marboxíls hjá börnum yngri en 1 árs hafa ekki verið skilgreind.

Aldraðir
Gögn um lyfjahvörf hjá 181 sjúklingi ≥65 ára sýna að útsetning fyrir baloxavíri í plasma var svipuð og hjá sjúklingum á aldrinum ≥12 til 64 ára.

Skert lifrarstarfsemi
Ekki sást neinn munur sem skipti máli klínískt á lyfjahvörfum baloxavírs hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A og B) og heilbrigðum einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi.

Ekki hefur verið lagt mat á lyfjahvörf hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi
Áhrif skerðingar á nýrnastarfsemi á lyfjahvörf baloxavír marboxíls og baloxavírs hafa ekki verið metin. Ekki er búist við að skerðing á nýrnastarfsemi breyti brotthvarfi baloxavír marboxíls eða baloxavírs.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, bráðum eiturverkunum eða eiturverkunum eftir endurtekna skammta.

Lenging prótrombíntíma (PT) og trombóplastíntíma (APTT) sást hjá rottum við útsetningu sem var a.m.k. jafn mikil og útsetning hjá mönnum samkvæmt $AUC_{0\text{-}24\ klst}$ við sértækar rannsóknaaðstæður, þ.e. fastandi og við neyslu fæðu sem var annað hvort gufusæfð (autoclaved) eða geisluð, sem leiddi til takmörkunar eða skorts á K-vítamíni. Þessi áhrif sáust ekki hjá öpum í rannsóknum sem stóðu í allt að 4 vikur þar sem stærstu skammtar gáfu útsetningu sem jafngilti 8-faldri útsetningu hjá mönnum samkvæmt $AUC_{0\text{-}24\ klst}$. Talið er að þessar niðurstöður hafi takmarkaða klíníska þýðingu.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á hugsanlegum krabbameinsvaldandi áhrifum baloxavír marboxíls.

Forlyfið baloxavír marboxíl og virka form þess, baloxavír, eru ekki talin hafa eituráhrif á erfðaefni þar sem þau voru neikvæð í stökkbreytingaprófi í bakteríum (bacterial reverse mutation tests) og örkjarnaprófum í ræktuðum spendýrafrumum, og þar sem baloxavír marboxíl var neikvætt í örkjarnaprófi hjá nagdýrum *in vivo*.

Baloxavír marboxíl hafði engin áhrif á frjósemi þegar karlkyns og kvenkyns rottum voru gefnir skammtar sem gáfu útsetningu sem jafngildir 5-faldri útsetningu hjá mönnum samkvæmt $AUC_{0\text{-}24klst.}$

Baloxavír marboxíl olli ekki vansköpunum hjá rottum eða kanínum.

Rannsókn á áhrifum baloxavír marboxíls sem tekið var inn á þroska fósturvísa og fóstra, þar sem gefnir voru daglegir skammtar frá 6. til 17. dags meðgöngu, sýndi engin merki um eituráhrif á móður eða fóstur, allt að stærsta skammti sem var prófaður og gaf útsetningu sem jafngildir 5-faldri útsetningu hjá mönnum samkvæmt $AUC_{0\text{-}24klst.}$

Hjá kanínum olli skammtur sem gaf útsetningu sem jafngildir 14-faldri útsetningu hjá mönnum samkvæmt $AUC_{0\text{-}24klst}$ eftir gjöf ráðlagðs hámarksskammts handa mönnum eituráhrifum á móður, sem leiddu til fósturláts og marktækt aukinnar tíðni fóstra með frávik í beinum (hálsrif). Þessi frávik í beinum gengu til baka við vaxtarferli aðlægra hálsliða. Skammtur sem gaf útsetningu sem jafngildir 6-faldri útsetningu hjá mönnum samkvæmt $AUC_{0\text{-}24klst}$ hafði engar aukaverkanir hjá kanínum.

Rannsókn á rottum fyrir og eftir got sýndi engar lyfjatengdar aukaverkanir hjá mæðrum eða ungum, allt að stærsta skammti sem var prófaður og gaf útsetningu sem jafngildir 5-faldri útsetningu hjá mönnum samkvæmt $AUC_{0\text{-}24klst}$.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kísiltvíoxíðkvoða (E551)
Hýprómellósi (E464)
Maltitól (E965)
Mannitól (E421)
Póvidón (K25) (E1201)
Natríumklóríð
Jarðarberjabragðefni (þ.m.t. própýlen glýkól)
Súkralósi (E955)
Talkúm (E553b)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

Eftir blöndun á að nota lyfið innan 10 klukkustunda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Fyrir blöndun: Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið glasið vandlega lokað til varnar gegn raka.

Eftir blöndun: Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gulbrúnt glas úr gleri, með barnheldu og innsigluðu skrúfloki.

Hver askja inniheldur: 1 glas, 1 millistykki fyrir glas, 1 mælibolla, 3 ml munngjafarsprautu með appelsínugulum stimpli og 10 ml munngjafarsprautu með glærum stimpli.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ekki má hrista glasið.
Forðist snertingu við húð.

Ráðlagt er að heilbrigðisstarfsmaður blandi Xofluza mixtúrukyrni, dreifu, fyrir afhendingu. Ef þörf krefur getur sjúklingurinn eða umönnunaraðili hans blandað mixtúruna.

Ef sjúklingurinn eða umönnunaraðili hans blandar mixtúruna á að ráðleggja þeim að lesa notkunarleiðbeiningarnar áður en lyfið er blandað og gefið.

Taka á Xofluza mixtúru tafarlaust eða innan 10 klukkustunda frá blöndun. Farga á mixtúrunni ef hún er ekki notuð innan 10 klukkustunda frá blöndun.

Blöndun mixtúrunnar

1 Bankið létt á botn glassins til að losa um kyrnið.
2 Mælið 20 ml af drykkjarvatni og bætið við mixtúrukyrnið.
3 Sveiflið glasinu varlega til að ganga úr skugga um að kyrnið dreifist jafnt.
4 Ekki hrista glasið.
5 Skráið „Fargið eftir“ tímasetningu (10 klukkustundir frá blöndunartímasetningu) á merkimiðann á glasinu.
6 Gefið til kynna það rúmmál mixtúru (2 mg/ml) sem draga á upp, eftir líkamsþyngd (sjá töflu 1).

Eftir blöndun er lyfið gráhvít, hvít eða ljósgul, ógegnsæ dreifa.

Ítarlegar upplýsingar um blöndun og gjöf Xofluza mixtúrukyrnis, dreifu, eru í notkunarleiðbeiningunum í öskjunni.

Fylgið leiðbeiningum framleiðanda varðandi lengd og þykkt magasondu.

Við gjöf um magasondu á að draga mixtúruna upp í munngjafarsprautu. Skola á með 1 ml af vatni fyrir og eftir gjöf lyfsins um magasondu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1500/005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 7. janúar 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantekt um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Xofluza 20 mg filmuhúðaðar töflur
baloxavír marboxíl

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af baloxavír marboxíli.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

2 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku
Taka á báðar töflurnar sem einn skammt

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1500/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Xofluza 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Xofluza 20 mg filmuhúðaðar töflur
baloxavír marboxíl

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Xofluza 40 mg filmuhúðaðar töflur
baloxavír marboxíl

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af baloxavír marboxíli.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

2 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku
Taka á báðar töflurnar sem einn skammt

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1500/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Xofluza 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Xofluza 40 mg filmuhúðaðar töflur
baloxavír marboxíl

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af baloxavír marboxíli.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1500/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Xofluza 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Xofluza 40 mg filmuhúðaðar töflur
baloxavír marboxíl

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Xofluza 80 mg filmuhúðaðar töflur
baloxavír marboxíl

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg af baloxavír marboxíli.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1500/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Xofluza 80 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Xofluza 80 mg filmuhúðaðar töflur
baloxavír marboxíl

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Xofluza 2 mg/ml mixtúrukyrni, dreifa
baloxavír marboxíl

2. VIRK(T) EFNI

1 glas inniheldur 40 mg af baloxavír marboxíli.
Hver ml af mixtúru, dreifu, inniheldur 2 mg af baloxavír marboxíli.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig natríum og maltitól (E965)
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúrukyrni, dreifa
1 glas
Inniheldur einnig: 1 mælibolla, 1 millistykki á glas, 2 munngjafarsprautur (3 ml og 10 ml).

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku eða notkunar beint í meltingarveg eftir blöndun

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Forðist snertingu við húð.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið glasið vandlega lokað til varnar gegn raka.

Eftir blöndun: Hristið ekki. Geymið við lægri hita en 30°C og notið innan 10 klukkustunda.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga á mixtúrunni ef hún er ekki notuð innan 10 klukkustunda frá blöndun.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1500/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xofluza 2 mg/ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Xofluza 2 mg/ml mixtúrukyrni, dreifa
baloxavír marboxíl

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku eða notkunar beint í meltingarveg eftir blöndun

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Fargið eftir (klst:mín)

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

Inniheldur 40 mg af baloxavír marboxíli

6. ANNAÐ

Geymið glasið vandlega lokað til varnar gegn raka
Eftir blöndun: Hristið ekki. Geymið við lægri hita en 30°C og notið innan 10 klukkustunda.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Xofluza 20 mg filmuhúðaðar töflur
Xofluza 40 mg filmuhúðaðar töflur
baloxavír marboxíl

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Xofluza og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Xofluza
3. Hvernig nota á Xofluza
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xofluza
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Xofluza og við hverju það er notað

Hvað er Xofluza?

Xofluza inniheldur baloxavír marboxíl. Það tilheyrir veirulyfjaflokki sem hefur hamlandi áhrif á virkni ensíma í flokki svokallaðra cap-háðra endónúkleasa (cap-dependent endonuclease inhibitor).

Xofluza er notað til meðferðar við og fyrirbyggjandi meðferðar gegn inflúensu. Lyfið kemur í veg fyrir að inflúensuveiran dreifi sér um líkamann og flýtir fyrir því að einkenni gangi til baka.

Við hverju er Xofluza notað?

- Xofluza er notað til meðferðar við inflúensu hjá sjúklingum 1 árs og eldri sem hafa haft einkenni inflúensu skemur en í 48 klukkustundir.
- Xofluza er notað til fyrirbyggjandi meðferðar gegn inflúensu hjá einstaklingum 1 árs og eldri sem hafa haft náið samneyti við einstakling sem vitað er eða grunur leikur á að sé með inflúensu.

2. Áður en byrjað er að nota Xofluza

Ekki má nota Xofluza:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir baloxavír marboxíli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Xofluza er notað.

Ungbörn og börn

Ekki á að gefa börnum yngri en 1 árs þetta lyf. Það er vegna þess að áhrif Xofluza á þann aldurshóp eru ekki þekkt.

Notkun annarra lyfja samhliða Xofluza

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki má taka Xofluza samhliða:
- hægðalyfjum, sýrubindandi lyfjum eða fæðubótarefnum til inntöku, sem innihalda járn, zink, selen, kalsíum eða magnesíum

Ofantalin lyf geta dregið úr áhrifum af Xofluza.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð er æskilegt að forðast notkun Xofluza í varúðarskyni. Leitaðu ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Xofluza hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Xofluza inniheldur laktósa

Xofluza inniheldur laktósa (sykurtegund). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Xofluza inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 23 mg af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Xofluza

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Hvenær á að taka Xofluza?

Til meðferðar við inflúensu á að taka Xofluza sem stakan skammt eins fljótt og kostur er innan 48 klukkustunda eftir að vart verður við einkenni inflúensu.

Til fyrirbyggjandi meðferðar gegn inflúensu á að taka Xofluza sem stakan skammt eins fljótt og kostur er innan 48 klukkustunda eftir samneyti við einstakling sem er sýktur af inflúensu.

Hve mikið á að taka af Xofluza?

Skammturinn af Xofluza ræðst af líkamsþyngd. Læknirinn eða lyfjafræðingur munu segja þér hve mikið þú átt að taka.

Líkamsþyngd	Skammtur af Xofluza
<20 kg	Sjá fylgiseðil með Xofluza mixtúrukyrni, dreifu
≥20 kg - <80 kg	Stakur 40 mg skammtur, tekinn sem - 2 x 20 mg töflur
80 kg eða meiri	Stakur 80 mg skammtur, tekinn sem - 2 x 40 mg töflur

Taka má Xofluza með eða án matar. Taka á allar töflurnar með vatni.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekið er meira af lyfinu en mælt er fyrir um fyrir slysni, á að leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Ef gleymist að taka Xofluza

Ef gleymist að taka skammtinn eða hluta hans, á að taka það sem upp á vantar eins fljótt og kostur er.

Til meðferðar við inflúensu á að taka Xofluza innan 48 klukkustunda eftir að vart verður við einkenni inflúensu.

Til fyrirbyggjandi meðferðar gegn inflúensu á að taka Xofluza innan 48 klukkustunda eftir samneyti við einstakling sem vitað er eða grunur leikur á að sé sýktur af inflúensu.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Fullorðnir, unglingar og börn
Leitið læknisaðstoðar tafarlaust ef vart verður við einhverjar eftirtalinna alvarlegra aukaverkana:

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi), með ummerkjum svo sem þrota í andliti eða húð, útbrotum með kláða, lágum blóðþrýstingi og öndunarerfiðleikum.

Ekki er hægt að áætla tíðni þessara aukaverkana út frá fyrirliggjandi gögnum.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir:
Eftirtalin aukaverkun er **sjaldgæf** (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 sjúklingum):

- Útbrot með kláða

Börn (1 árs til <12 ára)
Eftirtaldar aukaverkanir eru **algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum):

- Niðurgangur, útbrot og uppköst

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Xofluza

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Xofluza inniheldur

- Virka innihaldsefnið er baloxavír marboxíl.
- Hver 20 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af baloxavír marboxíli. Hver 40 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af baloxavír marboxíli.
- Önnur innihaldsefni eru laktósa einhýdrat (sjá kafla 2 „Xofluza inniheldur laktósa“), natríum kroskarmellósi ((E468) (sjá kafla 2 „Xofluza inniheldur natríum“)), póvidón (K25) (E1201), örkristallaður sellulósi (E460) og natríum sterýl fúmarat í töflukjarnanum og hýprómellósi (E464), talkúm (E553b) og títantvíoxíð (E171) í töfluhúðinni.

Lýsing á útliti Xofluza og pakkningastærðir

Xofluza 20 mg töflur eru hvítar eða ljósgular, ílangar, filmuhúðaðar töflur, með ígreyptu „ 772“ á annarri hlið og „20“ á hinni hliðinni.

Xofluza 20 mg filmuhúðaðar töflur eru í þynnupakkningum sem innihalda 2 töflur.

Xofluza 40 mg töflur eru hvítar eða ljósgular, ílangar, filmuhúðaðar töflur, með ígreyptu „BXM40“ á annarri hlið.

Xofluza 40 mg filmuhúðaðar töflur eru í þynnupakkningum sem innihalda 2 töflur.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

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

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

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

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

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

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Malta
(See Ireland)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Xofluza 40 mg filmuhúðaðar töflur
Xofluza 80 mg filmuhúðaðar töflur
baloxavír marboxíl

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Xofluza og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Xofluza
3. Hvernig nota á Xofluza
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xofluza
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Xofluza og við hverju það er notað

Hvað er Xofluza?

Xofluza inniheldur baloxavír marboxíl. Það tilheyrir veirulyfjaflokki sem hefur hamlandi áhrif á virkni ensíma í flokki svokallaðra cap-háðra endónúkleasa (cap-dependent endonuclease inhibitor).

Xofluza er notað til meðferðar við og fyrirbyggjandi meðferðar gegn inflúensu. Lyfið kemur í veg fyrir að inflúensuveiran dreifi sér um líkamann og flýtir fyrir því að einkenni gangi til baka.

Við hverju er Xofluza notað?

- Xofluza er notað til meðferðar við inflúensu hjá sjúklingum 1 árs og eldri sem hafa haft einkenni inflúensu skemur en í 48 klukkustundir.
- Xofluza er notað til fyrirbyggjandi meðferðar gegn inflúensu hjá einstaklingum 1 árs og eldri sem hafa haft náið samneyti við einstakling sem vitað er eða grunur leikur á að sé með inflúensu.

2. Áður en byrjað er að nota Xofluza

Ekki má nota Xofluza:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir baloxavír marboxíli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Xofluza er notað.

Ungbörn og börn

Ekki á að gefa börnum yngri en 1 árs þetta lyf. Það er vegna þess að áhrif Xofluza á þann aldurshóp eru ekki þekkt.

Notkun annarra lyfja samhliða Xofluza

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki má taka Xofluza samhliða:
- hægðalyfjum, sýrubindandi lyfjum eða fæðubótarefnum til inntöku, sem innihalda járn, zink, selen, kalsíum eða magnesíum

Ofantalin lyf geta dregið úr áhrifum af Xofluza.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð er æskilegt að forðast notkun Xofluza í varúðarskyni. Leitaðu ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Xofluza hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Xofluza inniheldur laktósa

Xofluza inniheldur laktósa (sykurtegund). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Xofluza inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 23 mg af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Xofluza

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Hvenær á að taka Xofluza?

Til meðferðar við inflúensu á að taka Xofluza sem stakan skammt eins fljótt og kostur er innan 48 klukkustunda eftir að vart verður við einkenni inflúensu.

Til fyrirbyggjandi meðferðar gegn inflúensu á að taka Xofluza sem stakan skammt eins fljótt og kostur er innan 48 klukkustunda eftir samneyti við einstakling sem er sýktur af inflúensu.

Hve mikið á að taka af Xofluza?

Skammtur af Xofluza ræðst af líkamsþyngd. Læknirinn eða lyfjafræðingur munu segja þér hve mikið þú átt að taka.

Líkamsþyngd	Skammtur af Xofluza
<20 kg	Sjá fylgiseðil með Xofluza mixtúrukyrni, dreifu
≥20 kg - <80 kg	Stakur 40 mg skammtur, tekinn sem - 1 x 40 mg tafla
80 kg eða meiri	Stakur 80 mg skammtur, tekinn sem - 1 x 80 mg tafla

Taka má Xofluza með eða án matar. Taka á töfluna með vatni.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekið er meira af lyfinu en mælt er fyrir um fyrir slysni, á að leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Ef gleymist að taka Xofluza

Ef gleymist að taka skammtinn á að taka það sem upp á vantar eins fljótt og kostur er.

Til meðferðar við inflúensu á að taka Xofluza innan 48 klukkustunda eftir að vart verður við einkenni inflúensu.

Til fyrirbyggjandi meðferðar gegn inflúensu á að taka Xofluza innan 48 klukkustunda eftir samneyti við einstakling sem vitað er eða grunur leikur á að sé sýktur af inflúensu.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Fullorðnir, unglingar og börn
Leitið læknisaðstoðar tafarlaust ef vart verður við einhverjar eftirtalinna alvarlegra aukaverkana:

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi), með ummerkjum svo sem þrota í andliti eða húð, útbrotum með kláða, lágum blóðþrýstingi og öndunarerfiðleikum.

Ekki er hægt að áætla tíðni þessara aukaverkana út frá fyrirliggjandi gögnum.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir:
Eftirtalin aukaverkun er **sjaldgæf** (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 sjúklingum):

- Útbrot með kláða

Börn (1 árs til <12 ára)
Eftirtaldar aukaverkanir eru **algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum)

- Niðurgangur, útbrot og uppköst

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Xofluza

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Xofluza inniheldur

- Virka innihaldsefnið er baloxavír marboxíl.
- Hver 40 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af baloxavír marboxíli. Hver 80 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg af baloxavír marboxíli.
- Önnur innihaldsefni eru laktósa einhýdrat (sjá kafla 2 „Xofluza inniheldur laktósa“), natríum kroskarmellósi ((E468) (sjá kafla 2 „Xofluza inniheldur natríum“)), póvidón (K25) (E1201), örkristallaður sellulósi (E460) og natríum sterýl fúmarat í töflukjarnanum og hýprómellósi (E464), talkúm (E553b) og títantvíoxíð (E171) í töfluhúðinni.

Lýsing á útliti Xofluza og pakkningastærðir

Xofluza 40 mg töflur eru hvítar eða ljósgular, ílangar, filmuhúðaðar töflur, með ígreyptu „BXM40“ á annarri hlið.

Xofluza 40 mg filmuhúðaðar töflur eru í þynnupakkningum sem innihalda 1 töflu.

Xofluza 80 mg töflur eru hvítar eða ljósgular, ílangar, filmuhúðaðar töflur, með ígreyptu „BXM80“ á annarri hlið.

Xofluza 80 mg filmuhúðaðar töflur eru í þynnupakkningum sem innihalda 1 töflu.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

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

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

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

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

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

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Malta
(See Ireland)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Xofluza 2 mg/ml mixtúrukyrni, dreifa
baloxavír marboxíl

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Upplýsingarnar í þessum fylgiseðli geta átt við þig eða einhvern sem þú annast um, en í fylgiseðlinum er þó aðeins notað „þú“.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Xofluza og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Xofluza
3. Hvernig nota á Xofluza
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xofluza
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Xofluza og við hverju það er notað

Hvað er Xofluza?

Xofluza inniheldur baloxavír marboxíl. Það tilheyrir veirulyfjaflokki sem hefur hamlandi áhrif á virkni ensíma í flokki svokallaðra cap-háðra endónúkleasa (cap-dependent endonuclease inhibitor).

Xofluza er notað til meðferðar við og fyrirbyggjandi meðferðar gegn inflúensu. Lyfið kemur í veg fyrir að inflúensuveiran dreifi sér um líkamann og flýtir fyrir því að einkenni gangi til baka.

Við hverju er Xofluza notað?

- Xofluza er notað til meðferðar við inflúensu hjá sjúklingum 1 árs og eldri sem hafa haft einkenni inflúensu skemur en í 48 klukkustundir.
- Xofluza er notað til fyrirbyggjandi meðferðar gegn inflúensu hjá einstaklingum 1 árs og eldri sem hafa haft náið samneyti við einstakling sem vitað er eða grunur leikur á að sé með inflúensu.

2. Áður en byrjað er að nota Xofluza

Ekki má nota Xofluza:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir baloxavír marboxíli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Xofluza er notað.

Ungbörn og börn

Ekki á að gefa börnum yngri en 1 árs þetta lyf. Það er vegna þess að áhrif Xofluza á þann aldurshóp eru ekki þekkt.

Notkun annarra lyfja samhliða Xofluza

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki má taka Xofluza samhliða:
- hægðalyfjum, sýrubindandi lyfjum eða fæðubótarefnum til inntöku, sem innihalda járn, zink, selen, kalsíum eða magnesíum.

Ofantalin lyf geta dregið úr áhrifum af Xofluza.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð er æskilegt að forðast notkun Xofluza í varúðarskyni. Leitaðu ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Xofluza hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Xofluza inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 23,6 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum 20 ml af mixtúru. Þetta jafngildir 1,2% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum.

Xofluza inniheldur maltitól

Lyfið inniheldur 700 mg af maltitóli í hverjum 20 ml af mixtúru. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Xofluza

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Forðist snertingu við húð.

Hvenær á að taka Xofluza?

Til meðferðar við inflúensu á að taka Xofluza sem stakan skammt eins fljótt og kostur er innan 48 klukkustunda eftir að vart verður við einkenni inflúensu.

Til fyrirbyggjandi meðferðar gegn inflúensu á að taka Xofluza sem stakan skammt eins fljótt og kostur er innan 48 klukkustunda eftir samneyti við einstakling sem er sýktur af inflúensu.

Hve mikið á að taka af Xofluza?

Skammturinn af Xofluza ræðst af líkamsþyngd. Læknirinn eða lyfjafræðingur munu segja þér hve mikið þú átt að taka.

Líkamsþyngd sjúklings	**Rúmmál af mixtúru eftir blöndun**
Allt að 20 kg	1 ml á hvert kg líkamsþyngdar
20 kg til <80 kg	20 ml (úr einu glasi)
80 kg eða meiri	40 ml (úr tveimur glösum)

Taka má Xofluza með eða án matar (þ.e. á fastandi maga eða ekki). Ekki á að blanda mixtúrukyrni, dreifu, eða tilbúinni mixtúru við mat. Öll blöndun sem ekki er ráðlögð er á ábyrgð viðkomandi heilbrigðisstarfsmanns eða notanda.

Hægt er að gefa Xofluza um magasondu. Fylgið fyrirmælum læknisins og/eða lyfjafræðings við gjöf Xofluza um magasondu.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekið er meira af lyfinu en mælt er fyrir um fyrir slysni, á að leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Ef gleymist að taka Xofluza

Ef gleymist að taka skammtinn á að taka hann eins fljótt og kostur er. Ef búið er að blanda mixtúruna á að taka skammtinn innan 10 klukkustunda eftir að mixtúran er blönduð.
Til meðferðar við inflúensu á að taka Xofluza innan 48 klukkustunda eftir að vart verður við einkenni inflúensu.
Til fyrirbyggjandi meðferðar gegn inflúensu á að taka Xofluza innan 48 klukkustunda eftir samneyti við einstakling sem vitað er eða grunur leikur á að sé sýktur af inflúensu.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

<u>Fullorðnir, unglingar og börn</u>
Leitið læknisaðstoðar tafarlaust ef vart verður við einhverjar eftirtalinna alvarlegra aukaverkana:

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi), með ummerkjum svo sem þrota í andliti eða húð, útbrotum með kláða, lágum blóðþrýstingi og öndunarerfiðleikum.

Ekki er hægt að áætla tíðni þessara aukaverkana út frá fyrirliggjandi gögnum.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir:

Eftirtalin aukaverkun er **sjaldgæf** (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 sjúklingum):

- Útbrot með kláða

Börn (1 árs til <12 ára)
Eftirtaldar aukaverkanir eru **algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum):

- Niðurgangur, útbrot og uppköst

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í

þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Xofluza

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Fyrir blöndun: Geymið glasið vandlega lokað til varnar gegn raka.

Eftir blöndun: Geymið við lægri hita en 30°C og notið innan 10 klukkustunda.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Xofluza inniheldur

- Virka innihaldsefnið er baloxavír marboxíl.
- Hvert glas með mixtúrukyrni, dreifu, inniheldur 40 mg af baloxavír marboxíli.
- Önnur innihaldsefni eru kísiltvíoxíðkvoða (E551), hýprómellósi (E464), maltitól ((E965) (sjá kafla 2 „Xofluza inniheldur maltitól“)), mannitól (E421), póvidón (K25) (E1201), natríumklóríð (sjá kafla 2 „Xofluza inniheldur natríum“), jarðarberjabragðefni (þ.m.t. própýlen glýkól), súkralósi (E955) og talkúm (E553b).

Lýsing á útliti Xofluza og pakkningastærðir

- Xofluza mixtúrukyrni er hvítt eða ljósgult.
- Xofluza 2 mg/ml mixtúrukyrni, dreifa, er í gulbrúnu glasi úr gleri með barnheldu og innsigluðu skrúfloki, sem inniheldur 40 mg af kyrni sem blanda á við 20 ml af drykkjarvatni.
- Hver askja inniheldur 1 glas, 1 millistykki fyrir glas (til að auðveldara sé að draga blandaða Xofluza mixtúru upp í sprautu), 1 mælibolla (til að mæla 20 ml af drykkjarvatni), 1 munngjafarsprautu 3 ml og 1 munngjafarsprautu 10 ml (til að gefa rétt rúmmál af lyfinu um munn). Hver munngjafarsprauta er með strikum sem sýna millilítra (ml) (sjá myndir í *notkunarleiðbeiningunum*).

Ítarlegar upplýsingar um blöndun mixtúrunnar og hvernig á að mæla lyfið og taka það eða gefa eru í *notkunarleiðbeiningunum*.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

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

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

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

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Malta
(See Ireland)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

Notkunarleiðbeiningar

Xofluza 2 mg/ml mixtúrukyrni, dreifa
baloxavír marboxíl

Lesið allar notkunarleiðbeiningarnar áður en Xofluza er blandað og/eða gefið.
Biðjið lækninn og/eða lyfjafræðing að sýna hvernig nota á Xofluza.
Upplýsingarnar í þessum notkunarleiðbeiningum geta átt við þig eða einhvern sem þú annast um, en í notkunarleiðbeiningunum er þó aðeins notað „þú“.

Geymsla

- Fyrir blöndun: Geymið glasið vandlega lokað til varnar gegn raka.
- Eftir blöndun: Geymið við lægri hita en 30°C og notið innan 10 klukkustunda.
- Ef Xofluza hefur verið við hærri hita en ráðlagt er á að farga lyfinu (sjá *Skref 15).*
- Geymið Xofluza alltaf þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Mikilvægar upplýsingar

- Þvoið hendur fyrir og eftir notkun Xofluza.
- Ef Xofluza dreifa berst á húð eða annað yfirborð á að þvo lyfið af með sápu og vatni.
- Athugið fyrningardagsetningu lyfsins og hvort það er skemmt, áður en það er notað.
- Ef þú hefur fengið Xofluza sem mixtúru skaltu athuga blöndunartíma og nota lyfið tafarlaust eða innan 10 klukkustunda frá blöndun.
- Hægt er að gefa Xofluza um magasondu. Fylgið fyrirmælum læknisins eða lyfjafræðings við gjöf Xofluza um magasondu.
- × **Ekki má** hrista Xofluza.

Skömmtun Xofluza

- Skömmtun Xofluza fer eftir líkamsþyngd sjúklingsins.
- Rétt skömmtun er sýnd í töflu í *skrefi 17*.
  - Ef þú ert í vafa skaltu spyrja lækninn eða lyfjafræðing.
- Xofluza mixtúra er tekin einu sinni, í stökum skammti.
- **Gefa á XOFLUZA tafarlaust eftir að lyfið er blandað.**
  - Ef ekki er unnt að nota lyfið tafarlaust á að nota það innan 10 klukkustunda frá blöndun.
- Farga á ónotuðu lyfi eftir gjöf þess.
- × **Ekki má** endurnota Xofluza mixtúru fyrir annan einstakling.

SKREF 1: ÁÐUR EN LYFIÐ ER GEFIÐ

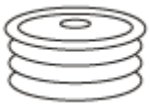
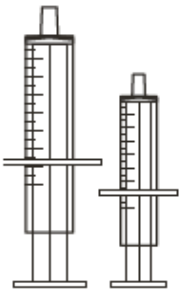
Athugið lyfjaformið

1. Athugið hvort lyfjafræðingur hefur þegar blandað Xofluza.
2. Athugið fyrningardagsetningu lyfsins og hvort það er skemmt, áður en það er notað.

Geymsluskilyrði

- Mixtúrukyrni (áður en það er blandað með vatni):
  × Geymið glasið vandlega lokað til varnar gegn raka.
- Blönduð mixtúra:
  Notið tafarlaust eftir blöndun með drykkjarvatni. Ef ekki er unnt að nota lyfið tafarlaust er hægt að geyma blandað lyf í allt að 10 klukkustundir (við lægri hita en 30°C).
- Geymið Xofluza alltaf þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Athugið innihald öskjunnar

	1 Xofluza glas
	1 mælibolli
	1 millistykki fyrir glas
	2 munngjafarsprautur: 3 ml og 10 ml

× **Notið ekki** ef eitthvað vantar í pakkann eða hefur skemmst.

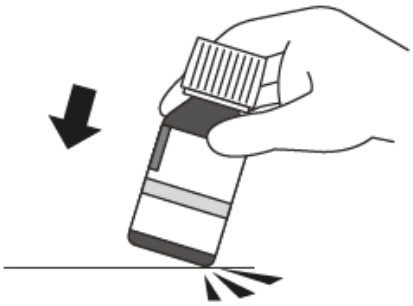
SKREF 2: BLÖNDUN XOFLUZA

3. **Ef lyfjafræðingur hefur blandað lyfið og glasið inniheldur vökva á að halda áfram með leiðbeiningarnar frá SKREFI 3: SKÖMMTUN XOFLUZA. Lesið annars áfram.**

4. Þvoið hendur fyrir og eftir notkun Xofluza.

Losið um mixtúrukyrnið og opnið glasið

5. Bankið botni glassins varlega á harðan flöt til að losa um Xofluza mixtúrukyrnið.



6. Þrýstið lokinu niður og snúið því eins og örin á myndinni sýnir til að opna glasið.
   - Geymið lokið til að nota þegar dreifunni er sveiflað til blöndunar.

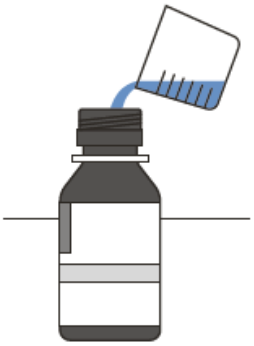
Blandið 20 ml af drykkjarvatni við mixtúrukyrnið

× **Ekki** bæta vatni við ef lyfjafræðingur hefur þegar blandað lyfið og vökvi er í glasinu.

7. Skolið mælibollann (fylgir) fyrir notkun.

8. Mælið 20 ml af drykkjarvatni við herbergishita með mælibollanum. Gangið úr skugga um að nákvæmlega 20 ml séu í bollanum.

9. Hellið vatninu í glasið.

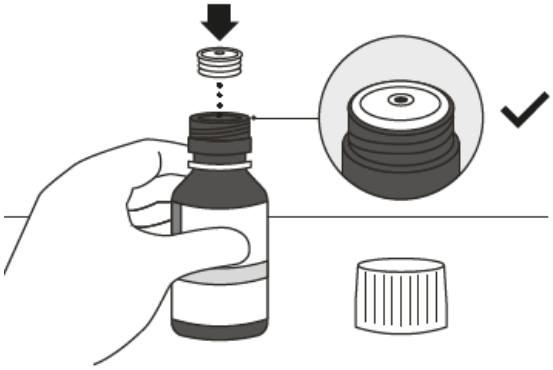


× **Ekki** nota neina fæðu eða vökva aðra en drykkjarvatn til að blanda Xofluza mixtúru.

Setjið millistykkið í glasið

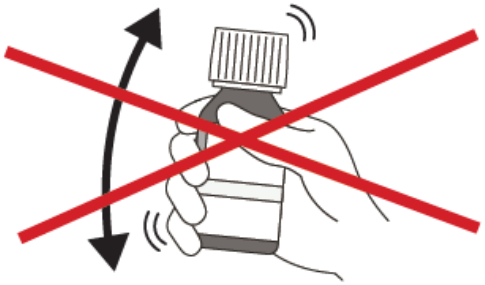
10. Haldið glasinu uppréttu á borðinu með annarri hönd.

11. Setjið millistykkið í op glassins og þrýstið því niður.
    - Millistykkið verður að falla þétt að brún glassins.



12. Skrúfið lokið aftur þétt á glasið.

Ekki hrista glasið.
Við hristing myndast froða, sem getur valdið því að rangur skammtur sé gefinn.



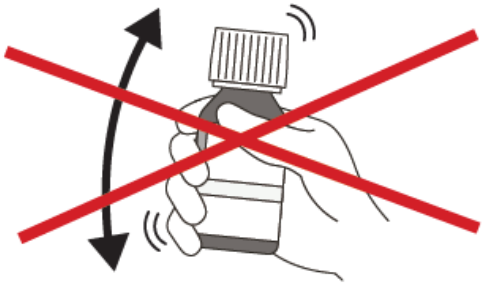
13. Haldið um lokið og sveiflið glasinu hægt í hringi í 1 mínútu.

14. Geymið Xofluza við herbergishita (lægri en 30°C) og notið lyfið tafarlaust eftir blöndun. Ef ekki er unnt að nota lyfið tafarlaust á að nota það innan 10 klukkustunda frá blöndun.

SKREF 3: SKÖMMTUN XOFLUZA

15. **Gangið úr skugga um að Xofluza hafi verið geymt við herbergishita (lægri en 30°C) og hafi verið blandað fyrir innan við 10 klukkustundum.** Ef svo er ekki, á ekki að nota lyfið, heldur hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing.

Ekki hrista glasið.
Við hristing myndast froða, sem getur valdið því að rangur skammtur sé gefinn.



16. Haldið um lokið og sveiflið glasinu hægt í hringi í 1 mínútu.

Veljið munngjafarsprautu

17. Notið það rúmmál af lyfinu sem læknirinn eða lyfjafræðingur hefur tilgreint, eða veljið rétt rúmmál eftir líkamsþyngd (sjá töfluna hér fyrir neðan). Ef vafi er á hvaða rúmmál á að nota, á að hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing.

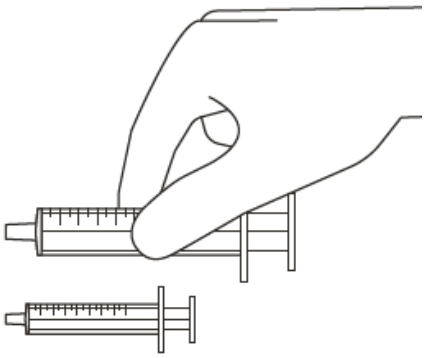
Líkamsþyngd sjúklings	Rúmmál af mixtúru
Allt að 20 kg	1 ml fyrir hvert kg líkamsþyngdar
20 kg til <80 kg	20 ml (úr einu glasi)
80 kg eða meira	40 ml (úr tveimur glösum)

Dæmi: *Skammtur fyrir barn sem vegur 12 kg er 12 ml af Xofluza mixtúru.*

18. Veljið munngjafarsprautu sem hentar rúmmáli skammtsins.

- Ef skammturinn er stærri en 10 ml þarf að draga lyf tvisvar upp úr glasinu – notið stærri sprautuna.
- Ef seinni skammturinn er minni en 3 ml á að nota minni sprautuna til að draga hann upp úr glasinu.

Spyrjið lækninn eða lyfjafræðing ef vafi er á hvora sprautuna á að nota.



Dæmi: *Til að gefa 12 ml skammt á að draga 10 ml upp í stærri sprautuna og síðan draga 2 ml upp í minni sprautuna.*

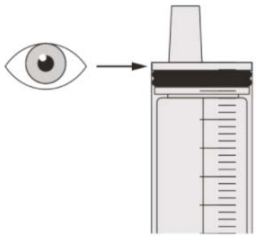
× **Ekki** á að fylla sprauturnar umfram það sem mælistrikin sýna. Til að gefa fleiri en einn skammt á að nota eina sprautu tvisvar eða nota tvær sprautur.

Opnið glasið

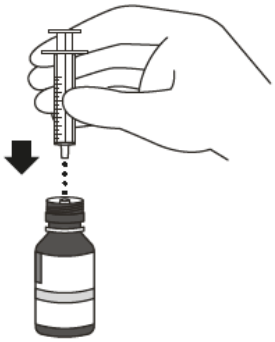
19. Þrýstið lokinu niður og snúið því eins og örin á myndinni sýnir til að opna glasið.
    - Geymið lokið til að loka glasinu eftir notkun.

Setjið sprautuna í glasið

20. Þrýstið stimpli munngjafarsprautunnar alveg inn til að fjarlægja loft.



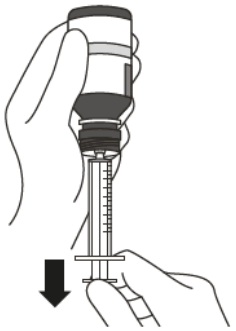
21. Látið glasið standa á borðinu og setjið stút sprautunnar í millistykkið.



Dragið mixtúruna upp

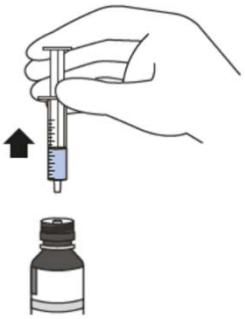
22. Til að draga mixtúruna upp í sprautuna á að hvolfa glasinu og sprautunni varlega.

23. Haldið sprautunni fastri í millistykkinu og dragið stimpilinn varlega út til að draga upp það rúmmál af mixtúru sem á að nota – þar til efri brún stimpilsins nemur við rétt mælistrik á sprautunni.



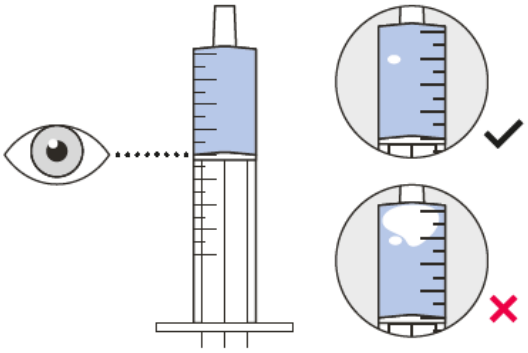
Fjarlægið sprautuna

24. Haldið stimplinum föstum (svo hann hreyfist ekki) og setjið glasið með sprautunni upprétt á borðið.
25. Fjarlægið munngjafarsprautuna úr millistykkinu.



Athugið rúmmálið í sprautunni

26. Látið stút sprautunnar vísa upp og gangið úr skugga um að:
    - Rétt rúmmál hafi verið dregið upp.
    - Ekki séu stórar loftbólur í sprautunni.



Athugið: Ef ekki hefur verið dregið upp rétt rúmmál eða ef stórar loftbólur eru í sprautunni á að setja sprautuna aftur í millistykkið, sprauta lyfinu aftur í glasið og draga það svo upp á ný (frá *skrefi 22*).

× **Ekki** á að fylla sprauturnar umfram það sem mælistrikin sýna. Til að gefa fleiri en einn skammt á að nota eina sprautu tvisvar eða nota tvær sprautur.

SKREF 4: SKAMMTURINN GEFINN

Ekki á að gefa Xofluza beint í kok eða of hratt, þar sem þá er hætta á að sjúklingnum svelgist á mixtúrunni.

27. Sitja á upprétt til að forðast að svelgjast á mixtúrunni.

28. Stingið munngjafarsprautunni í munninn, með stútinn út að kinn.

29. Þrýstið stimplinum hægt alla leið inn. Gangið úr skugga um að sjúklingurinn kyngi lyfinu.

Athugið: Ef draga þarf lyfið upp í sprautu oftar en einu sinni til að gefa skammt er byrjað aftur á *skrefi 20.*

SKREF 5: EFTIR GJÖF LYFSINS

30. Eftir að lyfið er gefið má drekka vatn.

31. Lokið glasinu með því sem eftir er af Xofluza mixtúrunni og skilið því í apótek.

    Fargið munngjafarsprautum með heimilissorpi.

32. Þvoið hendur.

× **Ekki má** skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.
× **Ekki má** endurnota Xofluza mixtúru fyrir annan einstakling.