

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xofluza 20 mg compresse rivestite con film
Xofluza 40 mg compresse rivestite con film
Xofluza 80 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Xofluza 20 mg

Ogni compressa contiene 20 mg di baloxavir marboxil.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa contiene 77,9 mg di lattosio monoidrato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Xofluza 40 mg

Ogni compressa contiene 40 mg di baloxavir marboxil.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa contiene 155,8 mg di lattosio monoidrato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Xofluza 80 mg

Ogni compressa contiene 80 mg di baloxavir marboxil.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa contiene 311,6 mg di lattosio monoidrato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Xofluza 20 mg

Compressa

Compresse di colore da bianco a giallo chiaro, di forma oblunga, rivestite con film, di circa 8,6 mm di lunghezza e con impresso “ 772” su un lato e “20” sull'altro.

Xofluza 40 mg

Compressa

Compresse di colore da bianco a giallo chiaro, di forma oblunga, rivestite con film, di circa 11,1 mm di lunghezza e con impresso “BXM40” su un lato.

Xofluza 80 mg

Compresa

Compresse di colore da bianco a giallo chiaro, di forma oblunga, rivestite con film, di circa 16,1 mm di lunghezza e con impresso “BXM80” su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'influenza

Xofluza è indicato per il trattamento dell'influenza non complicata in pazienti di età pari o superiore a 3 settimane.

Profilassi dell'influenza post-esposizione

Xofluza è indicato per la profilassi dell'influenza post-esposizione in pazienti di età pari o superiore a 3 settimane.

Xofluza deve essere usato in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trattamento dell'influenza

Una singola dose di baloxavir marboxil deve essere assunta il prima possibile entro 48 ore dall'insorgenza dei sintomi.

Profilassi dell'influenza post-esposizione

Una singola dose di baloxavir marboxil deve essere assunta il prima possibile entro 48 ore dopo essere entrati in stretto contatto con un soggetto con influenza nota o sospetta (vedere paragrafo 5.1).

Adulti, adolescenti, bambini e prima infanzia (di età ≥ 3 settimane)

La dose orale singola raccomandata di baloxavir marboxil è determinata in funzione del peso corporeo (vedere Tabella 1).

Adulti, adolescenti e bambini che non sono in grado di, o hanno difficoltà a deglutire compresse, o coloro che richiedono la somministrazione enterale possono, invece, ricevere il trattamento con Xofluza granulato per sospensione orale. Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Xofluza granulato per sospensione orale.

Tabella 1. Dosaggio di baloxavir marboxil in funzione del peso corporeo del paziente (≥ 3 settimane di età)

Peso corporeo del paziente	Dose orale raccomandata
< 20 kg	Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Xofluza granulato per sospensione orale.
Da ≥ 20 kg a < 80 kg	Dose singola da 40 mg sotto forma di 1 compressa da 40 mg OPPURE di 2 compresse da 20 mg
≥ 80 kg	Dose singola da 80 mg sotto forma di 1 compressa da 80 mg OPPURE di 2 compresse da 40 mg

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di dosi ripetute di baloxavir marboxil per il trattamento dell'influenza non complicata o per la profilassi post-esposizione in una qualsiasi stagione influenzale.

Popolazioni particolari

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (classe Child-Pugh A o B) non è necessario alcun aggiustamento della dose. La sicurezza e l'efficacia di baloxavir marboxil non sono state stabilite nei pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di baloxavir marboxil in neonati pretermine e nei bambini di età < 3 settimane non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale. Le compresse devono essere assunte con acqua.

Xofluza può essere assunto in corrispondenza o lontano dai pasti (vedere paragrafo 5.2).

Xofluza non deve essere assunto con prodotti che contengono cationi polivalenti come i lassativi, antiacidi o integratori orali contenenti ferro, zinco, selenio, calcio o magnesio (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Intolleranza al lattosio

Xofluza contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su baloxavir marboxil o sul suo metabolita attivo baloxavir

I prodotti contenenti cationi polivalenti possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di baloxavir. Xofluza non deve essere assunto con prodotti che contengono cationi polivalenti come i lassativi, gli antiacidi o gli integratori orali contenenti ferro, zinco, selenio, calcio o magnesio.

Risposta immunitaria al virus dell'influenza

Non sono stati condotti studi di interazione con vaccini antinfluenzali e baloxavir marboxil. Negli studi sull'influenza acquisita naturalmente, il trattamento con Xofluza non ha compromesso la risposta anticorpale umorale all'infezione da influenza.

Popolazione pediatrica

Sono stati condotti studi di interazione solo sugli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di baloxavir marboxil in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare di usare Xofluza durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se baloxavir marboxil o baloxavir siano escreti nel latte materno. Baloxavir marboxil e i suoi metaboliti sono secreti nel latte dei ratti in allattamento.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o astenersi dalla terapia con Xofluza tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

Negli studi sugli animali condotti con baloxavir marboxil non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Xofluza non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nel contesto post-marketing sono state osservate reazioni di ipersensibilità, comprese segnalazioni di anafilassi/reazioni anafilattiche e forme meno severe di reazioni di ipersensibilità, tra cui orticaria e angioedema. Di queste reazioni avverse, solo l'orticaria è stata osservata negli studi clinici con una categoria di frequenza stimata "non comune".

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state identificate nell'esperienza post-marketing con baloxavir marboxil (Tabella 2) in base a segnalazioni spontanee di casi e casi osservati nei programmi di studi non interventistici. Le reazioni avverse al farmaco sono riportate in funzione della classificazione per sistemi e organi secondo il Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). La categoria di frequenza stimata corrispondente a ciascuna reazione avversa al farmaco si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2. Reazioni avverse al farmaco identificate nell'esperienza post-marketing in adulti, adolescenti e pazienti pediatrici

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Reazione avversa (termine preferito (PT), MedDRA)	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Anafilassi ^a	Non nota
	Reazioni anafilattiche ^a	Non nota
	Ipersensibilità ^a	Non nota
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^b	Comune
	Vomito ^b	Comune
	Colite ischemica ^a	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria ^b	Non comune
	Angioedema ^a	Non nota

^aNon riportato negli studi clinici.

^bIl calcolo della frequenza si basa su studi clinici completati.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di baloxavir marboxil nei pazienti pediatrici (da 3 settimane a < 12 anni) è stato determinato grazie ai dati raccolti dagli studi di trattamento e di profilassi post-esposizione e per i pazienti di età pari o superiore a 5 anni dallo studio sulla riduzione della trasmissione dell'influenza in ambito familiare. La Tabella 3 presenta le reazioni avverse al farmaco identificate dall'esperienza su studi clinici.

La reazione anafilattica, l'anafilassi, l'orticaria e l'angioedema (tumefazione del viso, delle palpebre e delle labbra) sono stati riportati post-marketing nella popolazione pediatrica (vedere Tabella 2).

Tabella 3. Reazioni avverse nei bambini emerse dagli studi clinici

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Reazioni avverse (termine preferito (PT), MedDRA)	Frequenza
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune
	Vomito	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Comune

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nelle sperimentazioni cliniche e durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di sovradosaggio con baloxavir marboxil, nella maggior parte dei quali non sono state riferite reazioni avverse. I dati non sono sufficienti per stabilire i sintomi prevedibili a seguito di sovradosaggio.

Gestione

Non esiste alcun antidoto specifico noto per Xofluza. In caso di sovradosaggio, devono essere istituite cure mediche standard di supporto in base ai segni e ai sintomi del paziente.

Considerato l'alto legame alle proteine sieriche, è improbabile che la dialisi riesca a eliminare quantità significative di baloxavir.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, altri antivirali. Codice ATC: J05AX25.

Meccanismo d'azione

Baloxavir marboxil è un profarmaco che viene convertito per idrolisi in baloxavir, la forma attiva che esercita l'attività antinfluenzale. Baloxavir agisce sull'endonucleasi cap-dipendente (CEN), un enzima specifico dei virus dell'influenza nella subunità PA (proteina acida della polimerasi) del complesso della RNA polimerasi virale. In questo modo viene inibita la trascrizione dei genomi dei virus influenzali, con conseguente inibizione della replicazione virale.

Attività in vitro

In un saggio di inibizione enzimatica, la concentrazione inibente al 50% (IC₅₀) di baloxavir era compresa tra 1,4 e 3,1 nmol/L per i virus dell'influenza A e tra 4,5 e 8,9 nmol/L per i virus dell'influenza B.

In una coltura di cellule di rene canino Madin Darby (MDCK), i valori mediani di concentrazione efficace al 50% (EC₅₀) di baloxavir si sono attestati a 0,73 nmol/L (n = 31; range: 0,20-1,85 nmol/L)

per i ceppi di sottotipo A/H1N1, a 0,83 nmol/L (n = 33; range: 0,35-2,63 nmol/L) per i ceppi di sottotipo A/H3N2 e a 5,97 nmol/L (n = 30; range: 2,67-14,23 nmol/L) per i ceppi di tipo B.

In un saggio di riduzione del titolo virale su cellule MDCK, i valori di concentrazione efficace al 90% (EC₉₀) di baloxavir erano compresi tra 0,46 e 0,98 nmol/L per i virus di sottotipo A/H1N1 e A/H3N2, tra 0,80 e 3,16 nmol/L per i virus aviari di sottotipo A/H5N1 e A/H7N9 e tra 2,21 e 6,48 nmol/L per i virus di tipo B.

Resistenza

I virus con mutazioni PA/I38T/F/M/N/S o mutazione PA/T20K selezionate *in vitro* o negli studi clinici evidenziano una minore sensibilità a baloxavir. Le mutazioni PA/I38T/F/M/N/S hanno determinato un aumento dei valori EC₅₀ che vanno da 11 a 57 volte per i virus dell'influenza A e da 2 a 8 volte per i virus dell'influenza B. La mutazione PA/T20K ha portato ad un aumento di 7 volte del valore EC₅₀ per il virus dell'influenza B.

Nei quattro studi di fase III sul trattamento dell'influenza non complicata e nello studio di fase 3b sulla riduzione della trasmissione dell'influenza in ambito familiare, non è stata rilevata alcuna resistenza a baloxavir negli isolati al basale.

In due studi relativi ad adulti ed adolescenti in terapia con baloxavir marboxil, sono state rilevate mutazioni PA/I38T/M/N emerse durante il trattamento in 36/370 (9,7%) e in 15/290 (5,2%) pazienti trattati con baloxavir marboxil. Diversamente, nei pazienti trattati con il placebo non sono state identificate mutazioni di questo tipo.

Nello studio di fase III su pazienti pediatriche di età da 1 a < 12 anni (Ministone-2 (CP40563)), sono state identificate mutazioni PA/I38T/M/S in corso di trattamento in 11 su 57 (19,3%) soggetti affetti da influenza trattati con baloxavir marboxil.

Nello studio di fase III su pazienti pediatriche di età < 1 anno (Ministone-1 (CP40559)), PA/I38T e PA/T20K sono stati rilevati in 2 su 13 (15,4%) soggetti con infezione da influenza trattati con baloxavir marboxil.

Nello studio di fase III sulla profilassi post-esposizione Blockstone (1719T0834) sono state riscontrate mutazioni PA/I38T/M in 10 soggetti trattati con baloxavir marboxil su 374 (2,7%). Nei soggetti trattati con il placebo non sono state rilevate sostituzioni PA/I38, fatta eccezione per 2 soggetti trattati con baloxavir marboxil come farmaco di salvataggio.

Nello studio di fase 3b sulla riduzione della trasmissione dell'influenza in ambito familiare, sono state rilevate mutazioni PA/I38M/N/T in corso di trattamento in 15 dei 208 pazienti indice (IP) con infezione da influenza (7,2%) nel gruppo di trattamento con baloxavir marboxil.

Baloxavir è attivo *in vitro* contro virus dell'influenza considerati resistenti agli inibitori della neuraminidasi, compresi ceppi con le seguenti mutazioni: H274Y nel sottotipo A/H1N1, E119V e R292K nel sottotipo A/H3N2, R152K e D198E nel virus di tipo B, H274Y nel sottotipo A/H5N1 e R292K nel sottotipo A/H7N9.

Sperimentazioni cliniche

Trattamento dell'influenza non complicata

Pazienti adulti ed adolescenti

Lo studio CAPSTONE 1 (1601T0831) consisteva in uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco e multicentrico condotto in Giappone e negli USA, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di una singola compressa orale di baloxavir marboxil rispetto al placebo e a oseltamivir in pazienti adulti e adolescenti con influenza non complicata sani (di età ≥ 12 anni e ≤ 64 anni).

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere baloxavir marboxil (i pazienti di peso corporeo compreso tra 40 e < 80 kg sono stati trattati con 40 mg, mentre i pazienti di peso corporeo $\geq$ 80 kg sono stati trattati con 80 mg), oseltamivir 75 mg due volte al giorno per 5 giorni (solo se di età $\geq$ 20 anni) o il placebo.

La somministrazione è stata effettuata entro 48 ore dalla prima insorgenza dei sintomi.

Nel complesso sono stati arruolati 1 436 pazienti (di cui 118 avevano un'età $\geq$ 12 anni e $\leq$ 17 anni) durante la stagione influenzale 2016-2017 nell'emisfero settentrionale. Il ceppo virale influenzale predominante nello studio era il sottotipo A/H3 (84,8-88,1%), seguito dal sottotipo B (8,3-9,0%) e dal sottotipo A/H1N1pdm (0,5-3,0%). L'endpoint primario di efficacia era il tempo di attenuazione dei sintomi (tosse, mal di gola, cefalea, congestione nasale, febbre o brividi, dolore muscolare o articolare e affaticamento) (TTAS).

Baloxavir marboxil ha determinato una riduzione statisticamente significativa del TTAS rispetto al placebo (Tabella 4).

Tabella 4. CAPSTONE 1: tempo di alleviamento dei sintomi (baloxavir marboxil *versus* placebo), popolazione ITTI*

Tempo di alleviamento dei sintomi (mediana [ore])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (IC al 95%) N = 455	Placebo (IC al 95%) N = 230	Differenza tra baloxavir marboxil e il placebo (IC al 95% della differenza)	Valore p
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

IC: intervallo di confidenza

*ITTI: la Intention to treat infected population, consisteva in pazienti che avevano ricevuto il farmaco con confermata diagnosi di influenza. La conferma di infezione da influenza derivava dai risultati RT-PCR al giorno 1.

Nel confronto tra il gruppo baloxavir marboxil e il gruppo oseltamivir non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa nel TTAS (rispettivamente 53,5 h contro 53,8 h).

Il TTAS mediano (IC al 95%) era di 49,3 (44,0; 53,1) e 82,1 (69,5; 92,9) ore per i pazienti che erano sintomatici da > 0 a $\leq$ 24 ore, e 66,2 (54,4; 74,7) e 79,4 (69,0; 91,1) ore per i pazienti che erano sintomatici da > 24 a $\leq$ 48 ore per baloxavir marboxil e placebo, rispettivamente.

Il tempo mediano di risoluzione della febbre nei pazienti trattati con baloxavir marboxil è stato di 24,5 ore (IC al 95%: 22,6; 26,6), contro 42,0 ore (IC al 95%: 37,4; 44,6) nei pazienti trattati con il placebo. Non è stata notata alcuna differenza nella durata della febbre tra il gruppo baloxavir marboxil e il gruppo oseltamivir.

Lo studio Capstone 2 (1602T0832) consisteva in uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco e multicentrico volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di una singola compressa orale di baloxavir marboxil rispetto al placebo e a oseltamivir in pazienti adulti e adolescenti (di età $\geq$ 12 anni) con influenza non complicata che avevano almeno un fattore ospite per la predisposizione allo sviluppo di complicazioni.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere una singola dose orale di baloxavir marboxil (in base al peso corporeo come in Capstone 1), oseltamivir 75 mg due volte al giorno per 5 giorni o placebo. La somministrazione è stata effettuata entro 48 ore dalla prima insorgenza dei sintomi.

Dei 2 184 pazienti totali, 59 avevano un'età compresa tra $\geq$ 12 e $\leq$ 17 anni, 446 tra $\geq$ 65 e $\leq$ 74 anni, 142 tra $\geq$ 75 e $\leq$ 84 anni e 14 avevano $\geq$ 85 anni. I virus influenzali predominanti nello studio erano il sottotipo A/H3 (46,9-48,8%) e l'influenza B (38,3-43,5%). L'endpoint primario di efficacia era il tempo di miglioramento dei sintomi influenzali (tosse, mal di gola, cefalea, congestione nasale, febbre

o brividi, dolore muscolare o articolare e stanchezza) (TTIS). Baloxavir marboxil ha determinato una riduzione statisticamente significativa del TTIS rispetto al placebo (Tabella 5).

Tabella 5. CAPSTONE 2: tempo di alleviamento dei sintomi influenzali (baloxavir marboxil versus placebo), popolazione ITTI

Tempo di alleviamento dei sintomi influenzali (mediana [ore])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (IC al 95%) N = 385	Placebo (IC al 95%) N = 385	Differenza tra baloxavir marboxil e il placebo (IC al 95% della differenza)	Valore p
73,2 (67,2; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Nel confronto tra il gruppo baloxavir marboxil e il gruppo oseltamivir non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa nel TTIS (rispettivamente 73,2 h contro 81,0 h).

Il TTIS mediano (IC al 95%) era di 68,6 (62,4; 78,8) e 99,1 (79,1; 112,6) ore per i pazienti che erano sintomatici da > 0 a ≤ 24 ore e 79,4 (67,9; 96,3) e 106,7 (92,7; 125,4) ore per i pazienti che erano sintomatici da > 24 a ≤ 48 ore, rispettivamente per baloxavir marboxil e placebo.

Nei pazienti con infezione da virus di tipo A/H3, il TTIS mediano nel gruppo baloxavir marboxil era inferiore rispetto al gruppo placebo, ma non al gruppo oseltamivir (vedere Tabella 6). Nel sottogruppo di pazienti con infezione da virus di tipo B, il TTIS nel gruppo baloxavir era inferiore sia al gruppo placebo sia al gruppo oseltamivir (vedere Tabella 6).

Tabella 6. Tempo di alleviamento dei sintomi in funzione del sottotipo virale influenzale, popolazione ITTI

Tempo di alleviamento dei sintomi (ore) Mediana [IC al 95%]			
Virus	Baloxavir marboxil	Placebo	Oseltamivir
A/H3	75,4 [62,4; 91,6] N = 180	100,4 [88,4; 113,4] N = 185	68,2 [53,9; 81,0] N = 190
B	74,6 [67,4; 90,2] N = 166	100,6 [82,8; 115,8] N = 167	101,6 [90,5; 114,9] N = 148

Il tempo mediano di risoluzione della febbre è stato di 30,8 ore (IC al 95%: 28,2; 35,4) nel gruppo baloxavir marboxil, contro 50,7 ore (IC al 95%: 44,6; 58,8) nel gruppo placebo. Non è stata osservata alcuna differenza evidente tra il gruppo baloxavir marboxil e il gruppo oseltamivir.

L'incidenza globale di complicanze correlate all'influenza (decesso, ricovero in ospedale, sinusite, otite media, bronchite e/o polmonite) si è attestata al 2,8% (11/388 pazienti) nel gruppo baloxavir marboxil, contro il 10,4% (40/386 pazienti) nel gruppo placebo. L'incidenza globale inferiore di complicanze correlate all'influenza nel gruppo baloxavir marboxil rispetto al gruppo placebo è principalmente imputabile alla minore incidenza di bronchite (rispettivamente 1,8% contro 6,0%) e sinusite (rispettivamente 0,3% contro 2,1%).

Pazienti pediatrici (da 1 a < 12 anni)

Lo studio Ministone-2 (CP40563) consisteva in uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, attivo-controllato, volto a valutare la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di una dose singola di granulato per la sospensione orale di baloxavir marboxil rispetto all'oseltamivir in pazienti pediatrici sani (da 1 a < 12 anni) con sintomi simil influenzali.

Un totale di 173 pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 2:1 per ricevere una dose singola orale di baloxavir marboxil calcolata sul peso corporeo (2 mg/ kg per i pazienti di peso < 20 kg o 40 mg per i pazienti di peso 20 kg) o oseltamivir (dose basata sul peso corporeo) per 5 giorni. I pazienti potevano ricevere paracetamolo secondo necessità. Sono stati inclusi nello studio pazienti con fattori dell'ospite predisponenti allo sviluppo di complicazioni (14 % (25/173)). Il ceppo predominante del virus influenzale in questo studio era il sottotipo A/H3. L'obiettivo primario era confrontare la sicurezza di una singola dose di baloxavir marboxil con 5 giorni di oseltamivir somministrati due volte al giorno. L'obiettivo secondario era confrontare l'efficacia di baloxavir marboxil con oseltamivir sulla base degli endpoint di efficacia compreso il tempo di alleviamento dei segni e dei sintomi di influenza (tosse e sintomi nasali, tempo intercorso per ritornare allo stato di salute ed attività e durata della febbre).

Il tempo necessario per alleviare i segni e i sintomi dell'influenza è risultato sovrapponibile tra il gruppo trattato con baloxavir marboxil (mediana di 138,1 ore [IC al 95 %: 116,6; 163,2]) e il gruppo trattato con oseltamivir (mediana di 150 ore [IC al 95 %: 115,0; 165,7]) (vedere Tabella 7).

Tabella 7. Tempo necessario per alleviare i sintomi e segni influenzali, popolazione ITTI

Tempo necessario per alleviare i sintomi (Mediana [ore])	
Baloxavir marboxil (IC al 95 %) N=80	Oseltamivir (IC al 95 %) N=43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

La durata media della febbre era comparabile tra il gruppo trattato con baloxavir marboxil (41,2 ore [IC al 95%: 24,5; 45,7]) e il gruppo trattato con oseltamivir (46,8 ore [IC al 95%: 30,0; 53,5]).

L'incidenza complessiva di complicanze legate all'influenza (morte, ospedalizzazione, polmonite, bronchite, sinusite, otite media, encefalite/encefalopatia, convulsioni febbrili, miosite) è stata del 7,4% (6/81 pazienti) nel gruppo trattato con baloxavir marboxil e del 7% (3/43 pazienti) nel gruppo trattato con oseltamivir. L'incidenza di otite media era 3,7% (3/81 pazienti) nel gruppo trattato con marboxil di baloxavir e 4,7% (2/43 pazienti) nel gruppo trattato con oseltamivir. La sinusite, la polmonite e la bronchite si sono presentate in un solo paziente nel gruppo trattato con baloxavir marboxil e gli attacchi febbrili si sono presentati in un solo paziente nel gruppo trattato con oseltamivir.

Pazienti pediatrici (di età < 1 anno)

Ministone-1 (CP40559) era uno studio multicentrico, a braccio singolo, in aperto, volto a valutare la sicurezza, la farmacocinetica e l'efficacia di una singola dose orale di baloxavir marboxil in pazienti pediatrici (di età < 1 anno) con sintomi simil-influenzali. Il paziente più giovane reclutato aveva 3 settimane di età.

L'estrapolazione dell'efficacia alla fascia d'età < 1 anno è stata basata sul confronto dell'esposizione con quella rilevata in adulti e bambini più grandi.

Un totale di 48 pazienti ha ricevuto una singola dose orale di baloxavir marboxil in base al peso corporeo e all'età (2 mg/kg per i pazienti ≥ 3 mesi (N=39), 1 mg/kg per i pazienti ≥ 4 settimane e < 3 mesi (N=8) e 1 mg/kg per i pazienti < 4 settimane (N=1)). Il ceppo predominante del virus influenzale

in questo studio era il sottotipo A/H3. L'obiettivo primario era valutare la sicurezza e la farmacocinetica di una singola dose orale di baloxavir marboxil. Un obiettivo secondario era quello di valutare l'efficacia di baloxavir marboxil in base agli endpoint di efficacia, tra cui il tempo di attenuazione dei segni e sintomi dell'influenza (tosse e sintomi nasali, tempo di ritorno alla normale salute e attività e durata della febbre). Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza.

Profilassi dell'influenza post-esposizione

Blockstone (1719T0834) consisteva in uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco e multicentrico condotto su 749 soggetti in Giappone, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di una singola compressa per uso orale o dose singola di granulato di baloxavir marboxil rispetto al placebo per la profilassi dell'influenza post-esposizione. I soggetti erano contatti appartenenti allo stesso nucleo familiare di pazienti zero che avevano contratto l'influenza.

C'erano 607 soggetti di età pari o superiore a 12 anni e 142 di età 1 <12 anni, che hanno ricevuto una dose di baloxavir marboxil in funzione del peso corporeo (come negli studi di trattamento) o il placebo. La maggior parte dei soggetti (73,0%) è stata arruolata entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi nel gruppo di pazienti zero. I ceppi virali influenzali predominanti nei pazienti zero erano il sottotipo A/H3 (48,6%) e il sottotipo A/H1N1pdm (47,5%), seguiti dall'influenza B (0,7%).

L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di membri del nucleo familiare che avevano contratto il virus dell'influenza e presentavano febbre e almeno uno dei sintomi respiratori nel periodo compreso tra il giorno 1 e il giorno 10.

È stata osservata una riduzione statisticamente significativa della percentuale di soggetti con influenza clinica confermata dal laboratorio dal 13,6% nel gruppo placebo all'1,9% nel gruppo baloxavir marboxil (Tabella 8).

Tabella 8. Percentuale di soggetti con virus dell'influenza, febbre e almeno un sintomo respiratorio (baloxavir versus placebo)

Percentuale di soggetti con virus dell'influenza, febbre e almeno un sintomo respiratorio (%); popolazione <i>intent-to-treat</i> modificata mITT*			
Baloxavir marboxil (IC al 95%)	Placebo (IC al 95%)	Rischio relativo aggiustato (IC al 95%)	Valore p
N = 374 1,9 (0,8; 3,8)	N = 375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Percentuale di soggetti di età ≥ 12 anni con virus dell'influenza, febbre e almeno un sintomo respiratorio (%)			
N = 303 1,3 (0,4; 3,3)	N = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Percentuale di soggetti di età compresa tra 1 e 12 anni con virus dell'influenza, febbre e almeno un sintomo respiratorio (%)			
N = 71 4,2 (0,9; 11,9)	N = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

*mITT: modified intention-to-treat. La popolazione mITT includeva tutti i soggetti randomizzati che ricevevano il farmaco ed avevano dati di efficacia post-baseline disponibili tra i membri della famiglia di pazienti affetti da influenza. La popolazione mITT è stata analizzata con studio randomizzato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, baloxavir marboxil viene in gran parte convertito nel suo metabolita attivo baloxavir. La concentrazione plasmatica di baloxavir marboxil risulta molto bassa o inferiore al limite di quantificazione ($< 0,100$ ng/mL).

I parametri farmacocinetici (PK) di baloxavir sono stati caratterizzati in soggetti adulti sani e in pazienti con sintomi simil-influenzali. La PK di baloxavir è stata meglio descritta da un modello PK di popolazione con un modello di disposizione a due compartimenti con processi di assorbimento ed eliminazione di primo ordine, compreso un modello $E_{\max}$ sigmoideo per quantificare la maturazione della clearance con l'età nei bambini. Il peso corporeo e l'etnia sono risultati avere un effetto significativo sulla PK.

Negli adulti dopo una singola somministrazione di baloxavir marboxil alle dosi terapeutiche, la $AUC_{0-\infty}$ media stimata di baloxavir è stata di 9 580 e 4 750 ng.hr/mL mentre la $C_{\max}$ media stimata è stata di 95,2 e 62,4 ng/mL nelle popolazioni asiatiche e non asiatiche, rispettivamente.

Dopo una singola somministrazione orale di 80 mg di baloxavir marboxil, il tempo di raggiungimento della massima concentrazione plasmatica ($T_{\max}$) è stato di circa 4 ore a digiuno. La biodisponibilità assoluta di baloxavir dopo la somministrazione orale di baloxavir marboxil non è stata stabilita.

Effetti del cibo

In uno studio sugli effetti del cibo, dopo la somministrazione di baloxavir marboxil alla dose di 40 mg a volontari sani, la concentrazione plasmatica massima ($C_{\max}$) e l'area sottesa alla curva ($AUC_{0-\infty}$) di baloxavir si sono ridotte, rispettivamente del 48% (media geometrica [CV %] di 67,6 [40,0] rispetto a 130 [24,1] ng/mL) e del 36% (media geometrica [DS] di 4 540 [38,8] rispetto a 7 090 [19,6] ng.hr/mL) quando somministrato a stomaco pieno (con un pasto di circa 400-500 kcal di cui 150 kcal da grassi) rispetto a condizioni di digiuno.

Il $T_{\max}$ è rimasto invariato in presenza di cibo. Negli studi clinici non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nell'efficacia quando baloxavir marboxil è stato assunto in corrispondenza o lontano dai pasti.

Distribuzione

In uno studio *in vitro*, il legame di baloxavir alle proteine sieriche umane, principalmente all'albumina, è compreso tra il 92,9% e il 93,9%. Il volume di distribuzione apparente di baloxavir durante la fase di eliminazione terminale (V_z/F) dopo una singola somministrazione orale di baloxavir marboxil è pari a circa 1 180 L nei soggetti caucasici e 647 L nei soggetti giapponesi. I parametri farmacocinetici di popolazione stimati sono stati 260 L per il volume di distribuzione periferico apparente (V_p/F) e 489 L e 735 L per il volume di distribuzione centrale apparente (V_c/F) nelle popolazioni asiatica e non asiatica, rispettivamente.

Biotrasformazione

Baloxavir viene perlopiù metabolizzato da UGT1A3 per formare un glucuronide, con un contributo minore del CYP3A4 per formare un solfossido.

Studi di interazione farmacologica

In base agli studi di interazione farmacologica (DDI) *in vitro* e *in vivo*, non è previsto che baloxavir marboxil e baloxavir inibiscano gli isoenzimi della famiglia del CYP o di UGT né che causino un'induzione rilevante degli enzimi del CYP.

In base agli studi *in vitro* sui trasportatori e agli studi DDI *in vivo*, non si prevede alcuna interazione farmacocinetica rilevante tra baloxavir marboxil o baloxavir e i medicinali che sono substrati dei seguenti trasportatori: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2K.

Escrezione

Dopo una singola somministrazione orale di 40 mg di baloxavir marboxil marcato con [¹⁴C], la percentuale di radioattività totale escreta nelle feci si è attestata all'80,1% della dose somministrata, con escrezione nelle urine del 14,7% (il 3,3% e il 48,7% della dose somministrata sono stati escreti come baloxavir rispettivamente nelle urine e nelle feci).

Eliminazione

Le analisi della PK di popolazione hanno stimato una clearance orale apparente (CL/F) di 5,47 L/h e 11,02 L/h per baloxavir nelle popolazioni asiatiche e non asiatiche, rispettivamente.

L'emivita di eliminazione terminale apparente ($t_{1/2,z}$) di baloxavir dopo una singola somministrazione orale di baloxavir marboxil è di 79,1 ore nei soggetti caucasici adulti, 50,3 ore negli adolescenti e 29,4 ore nei soggetti pediatrici. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance orale apparente di baloxavir (CL/F) e il volume di distribuzione apparente per il compartimento centrale (Vc/F) sono aumentati in funzione del peso corporeo con esponenti diversi, pertanto l'emivita è più breve nei pazienti con peso corporeo inferiore (ossia, il $t_{1/2}$ è più breve nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti [vedere di seguito Tabella 9 e sottoparagrafo "Etnia"]).

Tabella 9. Emivita di baloxavir in base all'età e all'etnia

	< 12 anni di età		≥ 12 anni di età	
	Non asiatici	Asiatici	Non asiatici	Asiatici
$t_{1/2}$ (h)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)
Media (DS)				

Linearità/non linearità

Dopo una singola somministrazione orale di baloxavir marboxil, baloxavir mostra una farmacocinetica lineare entro il range di dosaggio 6-80 mg.

Popolazioni speciali

Peso corporeo

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, il peso corporeo è una covariata significativa della farmacocinetica di baloxavir, indipendentemente dall'età. Le raccomandazioni posologiche per baloxavir marboxil si basano sul peso corporeo sia per i pazienti adulti sia per i pediatrici (vedere paragrafo 4.2).

Sesso

Da un'analisi farmacocinetica di popolazione non è emerso alcun effetto clinicamente significativo del sesso sulla farmacocinetica di baloxavir. Non è necessario alcun aggiustamento della dose basato sul sesso.

Etnia

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, oltre al peso corporeo, l'etnia è una covariata indipendente dall'età che influisce sulla CL/F e sul Vc/F di baloxavir; non è tuttavia necessario alcun adattamento della dose di baloxavir marboxil basato sull'etnia.

Età

In un'analisi farmacocinetica di popolazione che si è avvalsa di concentrazioni plasmatiche di baloxavir tratte dagli studi clinici su soggetti di età compresa tra 1 e 85 anni, l'età non è stata identificata come covariata rilevante che influisce sulla farmacocinetica di baloxavir. In un'analisi PK di popolazione comprendente 57 pazienti pediatriche di età inferiore a 1 anno, l'età ha influenzato significativamente la CL/F di baloxavir; è stata stimata un'emivita di maturazione di 38,3 settimane. Tuttavia, non è necessario un adeguamento della dose di baloxavir marboxil in base all'età.

Popolazione pediatrica

I dati di farmacocinetica di baloxavir sono stati raccolti in pazienti di età compresa tra 3 settimane e < 12 anni. Il regime di dosaggio corretto sulla base del peso corporeo (2 mg/kg fino a 20 kg e 40 mg per 20 kg) fornisce esposizioni simili a baloxavir tra le varie categorie di peso corporeo nella popolazione pediatrica, così come fornisce esposizione simile alle dosi terapeutiche di baloxavir marboxil negli adulti (40 mg per pazienti adulti < 80 kg e 80 mg per pazienti adulti ≥ 80 kg) sia nella popolazione asiatica che in quella non asiatica (vedere Tabella 10).

Tabella 10. Parametri farmacocinetici medi (5° - 95° percentile) di baloxavir in pazienti non asiatici di età pari o superiore a 3 settimane che hanno ricevuto una singola somministrazione orale di baloxavir marboxil

Fascia di età	Gruppo di dose*	N	AUC _{0-inf} (ng.hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	C ₇₂ (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
22 - < 28 giorni	1 mg/kg* *	1	2 640 [NA;NA]***	66,9 [NA;NA]	8,71 [NA-NA]	5 [NA-NA]	23,4 [NA-NA]
28 giorni - <3 mesi	1 mg/kg* *	8	2 580 [864-4 880]	57,1 [37,1-80,4]	9,53 [1,3-20,3]	6,5 [2-13]	25,2 [13-32,8]
3 mesi - < 1 anno	2 mg/kg	37	5 670 [1 800-11 900]	144 [48,8-294]	18,4 [4,43-41,5]	5,09 [2-13]	22,9 [15,5-30,3]
1 - < 2 anni	2 mg/kg	8	3 260 [1 670-5 970]	95,5 [33,1-215]	10,0 [2,02-14,2]	3,56 [1,5-7]	23 [11,6-38,8]
2 - < 12 anni	2 mg/kg	32	4 490 [765-9 070]	116 [21,4-272]	15,0 [3,06-32,2]	3,94 [1,5-7,5]	24,2 [17,4-35,3]
	40 mg	64	4 650 [1 770-9 130]	87,1 [31,1-147]	19,1 [7,36-39,2]	5,51 [2,5-10,5]	33,8 [21,7-52,4]
12 - < 18 anni	40 mg	44	3 520 [1 230-7 470]	52,7 [17,5-94,3]	15,5 [5,76-31,2]	4,32 [1,5-7,5]	42,9 [32-69]
	80 mg	13	6 600 [2 730-11 600]	83,7 [43,9-147]	29,6 [12,1-51,7]	5,19 [1-13]	50,7 [34,2-64,5]
18 anni ed oltre	40 mg	310	3 470 [1 440-6 350]	47,4 [20,6-86,2]	15,4 [6,36-27,8]	4,67 [1,5-10]	47,7 [31,2-67,5]
	80 mg	338	5 880 [2 270-11 200]	73,4 [27,5-141]	26,2 [10,7-49,4]	5,19 [2-11]	52,8 [33,6-76,2]

* I gruppi di dose si basano sul peso corporeo: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg - < 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

** Per le categorie di età senza osservazioni PK alla dose raccomandata di baloxavir marboxil, la modellazione PK della popolazione prevede che una dose di 2 mg/kg nei bambini di età compresa tra 22 giorni e 3 mesi produce un'esposizione simile a quella degli adulti e dei bambini più grandi.

***NA: Non disponibile

I dati sulla farmacocinetica di baloxavir nei pazienti pediatrici di età inferiore alle 3 settimane non sono stati stabiliti.

Anziani

I dati farmacocinetici raccolti in 181 pazienti di età ≥ 65 anni evidenziano che l'esposizione a baloxavir nel plasma era simile a quella dei pazienti di età compresa tra ≥ 12 anni e 64 anni.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (classe Child-Pugh A e B) non è stata osservata alcuna differenza clinicamente significativa nella farmacocinetica di baloxavir rispetto ai controlli sani con funzionalità epatica nella norma.

La farmacocinetica nei pazienti con compromissione epatica severa non è stata valutata (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Gli effetti della compromissione renale sulla farmacocinetica di baloxavir marboxil o baloxavir non sono stati valutati. La compromissione renale non dovrebbe alterare l'eliminazione di baloxavir marboxil o baloxavir.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo in base agli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, di tossicità acuta o a dosi ripetute.

Nei ratti è stato osservato un prolungamento del tempo di protrombina (PT) e del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) a esposizioni almeno equivalenti all'esposizione nell'uomo in base all' AUC_{0-24hr} . In specifiche condizioni sperimentali, ossia a digiuno e quando il cibo è stato sterilizzato in autoclave o sottoposto a radiazioni, comportando condizioni caratterizzate dalla limitazione/carenza di vitamina K. Questi effetti non sono stati osservati negli studi sulle scimmie di durata fino a 4 settimane alla massima dose testata equivalente a 8 volte l'esposizione nell'uomo in base all' AUC_{0-24hr} . Sono considerati di rilevanza clinica limitata.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con baloxavir marboxil.

Il profarmaco baloxavir marboxil e la sua forma attiva baloxavir non sono stati ritenuti genotossici in quanto sono risultati negativi nei test di mutazione inversa batterica e nei test del micronucleo su colture di cellule di mammifero. Baloxavir marboxil è inoltre risultato negativo in un test del micronucleo su roditori *in vivo*.

Baloxavir marboxil non ha avuto effetti sulla fertilità quando è stato somministrato a ratti maschi e femmine a dosi comportanti un'esposizione equivalente a 5 volte l'esposizione nell'uomo in base all' AUC_{0-24hr} .

Baloxavir marboxil non ha causato malformazioni nei ratti o nei conigli.

Lo studio sullo sviluppo embrio-fetale orale condotto con baloxavir marboxil nei ratti con dosi giornaliere dal 6° al 17° giorno di gestazione non ha rivelato segni di tossicità materna o fetale fino alla massima dose testata corrispondente ad un'esposizione 5 volte l'esposizione nell'uomo in base all' AUC_{0-24hr} .

Nei conigli, un livello di dose che forniva un'esposizione 14 volte l'esposizione nell'uomo in base all' AUC_{0-24hr} dopo la dose massima raccomandata nell'uomo (MHRD) ha causato tossicità materna comportante aborti e un aumento significativo dell'incidenza di feti con variazione scheletrica (costa cervicale). Le variazioni scheletriche si sono riassorbite durante il processo di crescita della vertebra cervicale adiacente. Nei conigli una dose corrispondente ad un'esposizione 6 volte l'esposizione nell'uomo in base all' AUC_{0-24hr} non ha prodotto effetti avversi.

Lo studio pre- e postnatale nei ratti non ha evidenziato esiti avversi correlati a baloxavir marboxil nelle madri e nei cuccioli fino alla massima dose testata corrispondente ad un'esposizione 5 volte l'esposizione nell'uomo in base all' AUC_{0-24hr} .

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica (E468)
Povidone K25 (E1201)
Cellulosa microcristallina (E460)
Sodio stearil fumarato

Film di rivestimento

Ipromellosa (E464)
Talco (E553b)
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

Xofluza 20 mg e 40 mg compresse rivestite con film

7 anni

Xofluza 80 mg compresse rivestite con film

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non necessita di particolari condizioni di temperatura per la conservazione. Conservare nella confezione originale al riparo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (OPA/foglio di alluminio/PVC, sigillato con foglio di alluminio).

Confezioni

Xofluza 20 mg compresse rivestite con film

1 blister contenente 2 compresse rivestite con film

Xofluza 40 mg compresse rivestite con film

1 blister contenente 1 compressa rivestita con film

1 blister contenente 2 compresse rivestite con film

Xofluza 80 mg compresse rivestite con film

1 blister contenente 1 compressa rivestita con film

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07 gennaio 2021
Data dell'ultimo rinnovo: 17 novembre 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xofluza 2 mg/mL granulato per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di sospensione orale contiene 2 mg di baloxavir marboxil.

Una bottiglia contiene 40 mg di baloxavir marboxil.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni 20 mL di sospensione orale contengono 1,03 mmol (o 23,6 mg) di sodio e 700 mg di maltitolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per sospensione orale.

Granulato di colore da bianco a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'influenza

Xofluza è indicato per il trattamento dell'influenza non complicata in pazienti di età uguale o superiore a 3 settimane.

Profilassi dell'influenza post-esposizione

Xofluza è indicato per la profilassi dell'influenza post-esposizione in soggetti di età uguale o superiore a 3 settimane .

Xofluza deve essere usato in conformità alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trattamento dell'influenza

Assumere una singola dose di baloxavir marboxil il prima possibile entro 48 ore dall'insorgenza dei sintomi.

Profilassi dell'influenza post-esposizione

Assumere una singola dose di baloxavir marboxil il prima possibile entro 48 ore a seguito di stretto contatto con un soggetto con influenza nota o sospetta (vedere paragrafo 5.1).

Adulti, adolescenti, bambini e lattanti (di età $\geq$ 3 settimane)

La dose singola orale raccomandata di baloxavir marboxil viene determinata in funzione del peso corporeo (vedere Tabella 1).

Gli adulti, gli adolescenti e i bambini con peso ≥ 20 kg che sono in grado di deglutire le compresse possono invece essere sottoposti al trattamento con Xofluza compresse a una dose di 40 mg o 80 mg a seconda del peso corporeo del paziente. Per informazioni sul dosaggio, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Xofluza compresse.

Tabella 1. Dosaggio di baloxavir marboxil in funzione del peso corporeo del paziente (età ≥ 3 settimane)

Peso corporeo del paziente (kg)	Singola dose raccomandata di sospensione orale	Volume della sospensione orale*
< 20 kg	2 mg per kg del peso corporeo	1 mL per kg di peso corporeo
Da ≥ 20 kg a < 80 kg	40 mg	20 mL
≥ 80 kg	80 mg	40 mL**

*Il volume della sospensione in flacone, dopo la ricostituzione, è di 22 mL. Il volume esatto da somministrare deve essere misurato utilizzando il dispenser orale incluso nell'astuccio, ad esempio, 20 ml di sospensione corrispondono alla dose singola raccomandata di 40 mg

**La dose richiede 2 flaconi di Xofluza granulato per sospensione orale

Non esistono dati clinici sull'uso di una dose ripetuta di baloxavir marboxil per il trattamento dell'influenza non complicata o per la profilassi post-esposizione durante la stagione influenzale.

Popolazioni particolari

Anziani

Non è necessario alcun adattamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (classe Child-Pugh A o B) non è necessario alcun adattamento della dose. La sicurezza e l'efficacia di baloxavir marboxil non sono state stabilite nei pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale non è necessario alcun adattamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di baloxavir marboxil in neonati pretermine e nei bambini di età < 3 settimane non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale o enterale.

Xofluza può essere assunto sia in concomitanza che lontano dai pasti (ad esempio a digiuno o non) (vedere paragrafo 5.2).

Il granulato per sospensione orale non deve esser mescolato con il cibo. Qualsiasi miscelazione al di fuori delle raccomandazioni è responsabilità del operatore sanitario o dell'utilizzatore.

Xofluza non deve essere assunto con prodotti contenenti cationi polivalenti come lassativi, antiacidi o integratori orali contenenti ferro, zinco, selenio, calcio o magnesio (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda che la ricostituzione di Xofluza granulato per sospensione orale venga effettuata da un operatore sanitario prima della dispensazione. Se la ricostituzione della sospensione orale viene effettuata dal paziente o dal caregiver, è necessario che venga indicato loro di leggere le istruzioni per l'uso prima della preparazione e della somministrazione.

Per istruzioni sulla ricostituzione del granulato di Xofluza prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

L'aspetto della sospensione dopo la ricostituzione è un bianco grigiastro, tra bianco e giallo opaco.

La dose raccomandata può essere somministrata tramite un sondino per nutrizione enterale. Il sondino deve essere lavato con acqua prima e dopo la somministrazione di Xofluza. Per somministrare il medicinale, seguire le istruzioni fornite dal produttore del sondino, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sodio

Il medicinale contiene 23,6 mg di sodio in 20 mL di sospensione orale, equivalenti all'1,2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per l'adulto.

Maltitolo

Il medicinale contiene 700 mg di maltitolo in 20 mL di sospensione orale. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su baloxavir marboxil o sul suo metabolita attivo baloxavir

I prodotti contenenti cationi polivalenti possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di baloxavir. Xofluza non deve essere assunto con prodotti contenenti cationi polivalenti come lassativi, antiacidi o integratori orali contenenti ferro, zinco, selenio, calcio o magnesio.

Risposta immunitaria al virus dell'influenza

Non sono stati condotti studi di interazione con vaccini antinfluenzali e baloxavir marboxil. Negli studi sull'influenza acquisita naturalmente, il trattamento con Xofluza non ha compromesso la risposta anticorpale umorale all'infezione influenzale.

Popolazione pediatrica

Sono stati condotti studi di interazione solo sugli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di baloxavir marboxil in donne in gravidanza non sono disponibili o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti inerenti la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3)

Come misura precauzionale, è preferibile evitare di usare Xofluza durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se baloxavir marboxil o baloxavir siano escreti nel latte materno. Baloxavir marboxil e i suoi metaboliti vengono secreti nel latte dei ratti in allattamento.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

La decisione di interrompere l'allattamento o astenersi dalla terapia con Xofluza deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Negli studi sugli animali condotti con baloxavir marboxil non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Xofluza non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Nella fase post-marketing sono state osservate reazioni di ipersensibilità, comprese segnalazioni di anafilassi/reazioni anafilattiche e forme meno severe di reazioni di ipersensibilità, tra cui orticaria e angioedema. Di queste reazioni avverse, solo l'orticaria è stata osservata negli studi clinici con una frequenza stimata appartenente alla categoria "non comune".

Elenco delle reazioni avverse in forma di tabella

Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state identificate nell'esperienza post-marketing con baloxavir marboxil (Tabella 2) sulla base di casi derivanti da segnalazioni spontanee e da programmi di studio non interventistici. Le reazioni avverse al farmaco sono riportate in funzione della classificazione per sistemi e organi secondo il Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). La categoria di frequenza stimata corrispondente a ciascuna reazione avversa al farmaco si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto rara ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2. Reazioni avverse al farmaco identificate nell'esperienza post-marketing in adulti, adolescenti e pazienti pediatrici

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Reazione avversa (termine preferito [PT], MedDRA)	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Anafilassi ^a	Non nota
	Reazioni anafilattiche ^a	Non nota
	Ipersensibilità ^a	Non nota
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^b	Comune
	Vomito ^b	Comune
	Colite ischemica ^a	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria ^b	Non comune
	Angioedema ^a	Non nota

^aNon riportato negli studi clinici.

^bIl calcolo della frequenza si basa su studi clinici completati.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di baloxavir marboxil nei pazienti pediatrici (da 3 settimane a <12 anni) è stato determinato grazie ai dati raccolti dagli studi di trattamento e di profilassi post-esposizione e per i pazienti di età pari o superiore a 5 anni dallo studio sulla riduzione della trasmissione dell'influenza in ambito familiare. La Tabella 3 presenta le reazioni avverse al farmaco identificate nell'ambito dell'esperienza negli studi clinici.

La reazione anafilattica, l'anafilassi, l'orticaria e l'angioedema (tumefazione del viso, delle palpebre e delle labbra) sono stati riportati post-marketing nella popolazione pediatrica (vedere Tabella 2).

Tabella 3. Reazioni avverse nei bambini dall'esperienza negli studi clinici

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Reazioni avverse (termine preferito [PT], MedDRA)	Frequenza
Patologie gastrointestinali	<u>Diarrea</u>	<u>Comune</u>
	<u>Vomito</u>	<u>Comune</u>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<u>Eruzione cutanea</u>	<u>Comune</u>

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nelle sperimentazioni cliniche e durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di sovradosaggio con baloxavir marboxil, nella maggior parte dei quali non sono state riportate reazioni avverse. I dati non sono sufficienti per stabilire quali sintomi possano essere previsti a seguito di sovradosaggio.

Gestione

Non esiste alcun antidoto specifico noto per Xofluza. In caso di sovradosaggio, devono essere avviate cure mediche standard di supporto in base ai segni e ai sintomi del paziente.

Considerato l'alto legame alle proteine sieriche, è improbabile che la dialisi riesca a eliminare quantità significative di baloxavir.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, altri antivirali. Codice ATC: J05AX25.

Meccanismo d'azione

Baloxavir marboxil è un profarmaco che viene convertito per idrolisi in baloxavir, la forma attiva che esercita l'attività antinfluenzale. Baloxavir agisce sull'endonucleasi cap-dipendente (CEN), un enzima specifico dei virus dell'influenza nella subunità PA (proteina acida della polimerasi) del complesso della RNA polimerasi virale. In questo modo viene inibita la trascrizione dei genomi dei virus influenzali, con conseguente inibizione della replicazione virale.

Attività in vitro

In un saggio di inibizione enzimatica, la concentrazione inibente al 50% (IC₅₀) di baloxavir era compresa tra 1,4 e 3,1 nmol/L per i virus dell'influenza A e tra 4,5 e 8,9 nmol/L per i virus dell'influenza B.

In un saggio su una coltura di cellule di rene canino Madin Darby (MDCK), i valori mediani di concentrazione efficace al 50% (EC₅₀) di baloxavir sono risultati essere pari a 0,73 nmol/L (n = 31; range: 0,20-1,85 nmol/L) per i ceppi di sottotipo A/H1N1, a 0,83 nmol/L (n = 33; range: 0,35-2,63 nmol/L) per i ceppi di sottotipo A/H3N2 e a 5,97 nmol/L (n = 30; range: 2,67-14,23 nmol/L) per i ceppi di tipo B.

In un saggio di riduzione del titolo virale su cellule MDCK, i valori di concentrazione efficace al 90% (EC₉₀) di baloxavir erano compresi tra 0,46 e 0,98 nmol/L per i virus di sottotipo A/H1N1 e A/H3N2, tra 0,80 e 3,16 nmol/L per i virus aviari di sottotipo A/H5N1 e A/H7N9, e tra 2,21 e 6,48 nmol/L per i virus di tipo B.

Resistenza

I virus con le mutazioni PA/I38T/F/M/N/S o mutazione PA/T20K selezionate *in vitro* o negli studi clinici mostrano una minore sensibilità a baloxavir. Le mutazioni PA/I38T/F/M/N/S hanno determinato un aumento dei valori EC₅₀ che vanno da 11 a 57 volte per i virus dell'influenza A e da 2 a 8 volte per i virus dell'influenza B. La mutazione PA/T20K ha portato a un aumento di 7 volte del valore EC₅₀ per il virus dell'influenza B.

Nei quattro studi di fase III sul trattamento dell'influenza non complicata e nello studio di fase 3b sulla riduzione della trasmissione dell'influenza in ambito familiare, non è stata riscontrata resistenza a baloxavir negli isolati basali. In due studi relativi ad adulti ed adolescenti in terapia con baloxavir marboxil, sono state rilevate mutazioni PA/I38T/M/N emerse durante il trattamento in 36/370 (9,7%) e in 15/290 (5,2%) pazienti trattati con baloxavir marboxil. Diversamente, nei pazienti trattati con il placebo non sono state identificate mutazioni di questo tipo.

Nello studio di fase III su pazienti pediatriche di età da 1 a < 12 anni (Ministone-2 (CP40563)), sono state identificate mutazioni PA/I38T/M/S in corso di trattamento in 11 soggetti con infezione influenzale su 57 (19,3%) nel gruppo di trattamento con baloxavir marboxil.

Nello studio di fase III su pazienti pediatriche di età < 1 anno (Ministone-1 (CP40559)), PA/I38T e PA/T20K sono stati rilevati in 2 su 13 (15,4%) soggetti con infezione da influenza trattati con baloxavir marboxil.

Nello studio di fase III sulla profilassi post-esposizione Blockstone (1719T0834) sono state riscontrate mutazioni PA/I38T/M in 10 soggetti trattati con baloxavir marboxil su 374 (2,7%). Nei soggetti trattati con il placebo non sono state rilevate sostituzioni PA/I38, fatta eccezione per 2 soggetti trattati con baloxavir marboxil come farmaco di salvataggio.

Nello studio di fase 3b sulla riduzione della trasmissione dell'influenza in ambito familiare, sono state rilevate mutazioni PA/I38M/N/T in corso di trattamento in 15 dei 208 pazienti indice (IP) con infezione da influenza (7,2%) nel gruppo di trattamento con baloxavir marboxil.

Baloxavir è attivo *in vitro* contro virus dell'influenza considerati resistenti agli inibitori della neuraminidasi, compresi ceppi con le seguenti mutazioni: H274Y nel sottotipo A/H1N1, E119V e R292K nel sottotipo A/H3N2, R152K e D198E nel virus di tipo B, H274Y nel sottotipo A/H5N1 e R292K nel sottotipo A/H7N9.

Sperimentazioni cliniche

Trattamento dell'influenza non complicata

Pazienti adulti e adolescenti

Lo studio CAPSTONE 1 (1601T0831) consisteva in uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco e multicentrico condotto in Giappone e negli USA volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di una singola compressa per uso orale di baloxavir marboxil rispetto al placebo e a oseltamivir in pazienti adulti e adolescenti sani (di età ≥ 12 anni e ≤ 64 anni) con influenza non complicata. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere baloxavir marboxil (i pazienti di peso compreso tra 40 e < 80 kg sono stati trattati con 40 mg, mentre i pazienti di peso ≥ 80 kg sono stati trattati con 80 mg), oseltamivir 75 mg due volte al giorno per 5 giorni (solo se di età ≥ 20 anni) o il placebo. La somministrazione è stata effettuata entro 48 ore dalla prima insorgenza dei sintomi.

Complessivamente sono stati arruolati 1436 pazienti (di cui 118 avevano un'età ≥ 12 anni e ≤ 17 anni) durante la stagione influenzale 2016-2017 nell'emisfero settentrionale. Il ceppo virale influenzale predominante nello studio era il sottotipo A/H3 (84,8-88,1%), seguito dal tipo B (8,3-9,0%) e dal sottotipo A/H1N1pdm (0,5-3,0%). L'endpoint primario di efficacia era il tempo all'attenuazione dei sintomi (tosse, mal di gola, cefalea, congestione nasale, febbre o brividi, dolore muscolare o articolare e stanchezza) (TTAS).

Baloxavir marboxil ha determinato una riduzione statisticamente significativa del TTAS rispetto al placebo (Tabella 4).

Tabella 4. Capstone 1: tempo all'attenuazione dei sintomi (baloxavir marboxil *versus* placebo), ITTI popolazione*

Tempo all'attenuazione dei sintomi (mediana [ore])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (IC al 95%) N = 455	Placebo (IC al 95%) N = 230	Differenza tra baloxavir marboxil e il placebo (IC al 95% della differenza)	Valore p
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

IC: intervallo di confidenza

*ITTI: la Intention to treat infected population, consisteva in pazienti che avevano ricevuto il farmaco con confermata diagnosi di influenza. La conferma di infezione da influenza derivava dai risultati RT-PCR al giorno 1.

Nel confronto tra il gruppo baloxavir marboxil e il gruppo oseltamivir non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa nel TTAS (rispettivamente 53,5 h contro 53,8 h).

Il TTAS mediano (IC al 95%) si è attestato a 49,3 (44,0; 53,1) e 82,1 (69,5; 92,9) ore nei pazienti sintomatici per > 0 e ≤ 24 ore e a 66,2 (54,4; 74,7) e 79,4 (69,0; 91,1) ore nei pazienti sintomatici per > 24 e ≤ 48 ore rispettivamente con baloxavir marboxil e il placebo.

Il tempo mediano alla risoluzione della febbre nei pazienti trattati con baloxavir marboxil è stato di 24,5 ore (IC al 95%: 22,6; 26,6), contro 42,0 ore (IC al 95%: 37,4; 44,6) nei pazienti trattati con il placebo. Non è stata notata alcuna differenza nella durata della febbre tra il gruppo baloxavir marboxil e il gruppo oseltamivir.

Lo studio CAPSTONE 2 (1602T0832) consisteva in uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco e multicentrico volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di una singola compressa per uso orale di baloxavir marboxil rispetto al placebo e a oseltamivir in pazienti adulti e adolescenti (di età ≥ 12 anni) con influenza non complicata che presentavano almeno un fattore dell'ospite predisponente allo sviluppo di complicanze. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere una singola dose orale di baloxavir marboxil (in funzione del peso come nello studio CAPSTONE 1), oseltamivir 75 mg due volte al giorno per 5 giorni o il placebo. La somministrazione è stata effettuata entro 48 ore dalla prima insorgenza dei sintomi.

Dei 2184 pazienti totali, 59 avevano un'età compresa tra ≥ 12 e ≤ 17 anni, 446 tra ≥ 65 e ≤ 74 anni e 142 tra ≥ 75 e ≤ 84 anni, mentre 14 avevano ≥ 85 anni. I virus influenzali predominanti nello studio erano il sottotipo A/H3 (46,9-48,8%) e l'influenza B (38,3-43,5%). L'endpoint primario di efficacia era il tempo al miglioramento dei sintomi influenzali (tosse, mal di gola, cefalea, congestione nasale, febbre o brividi, dolore muscolare o articolare e stanchezza) (TTIS). Baloxavir marboxil ha determinato una riduzione statisticamente significativa del TTIS rispetto al placebo (Tabella 5).

Tabella 5. Capstone 2: tempo al miglioramento dei sintomi influenzali (baloxavir marboxil versus placebo), ITTI popolazione

Tempo al miglioramento dei sintomi influenzali (mediana [ore])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (IC al 95%) N = 385	Placebo (IC al 95%) N = 385	Differenza tra baloxavir marboxil e il placebo (IC al 95% della differenza)	Valore p
73,2 (67,2; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Nel confronto tra il gruppo baloxavir marboxil e il gruppo oseltamivir non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa nel TTIS (rispettivamente 73,2 h contro 81,0 h).

Il TTIS mediano (IC al 95%) si è attestato essere di 68,6 (62,4; 78,8) e 99,1 (79,1; 112,6) ore nei pazienti sintomatici per > 0 e ≤ 24 ore e 79,4 (67,9; 96,3) e 106,7 (92,7; 125,4) ore nei pazienti sintomatici per > 24 e ≤ 48 ore rispettivamente con baloxavir marboxil e il placebo.

Nei pazienti con infezione da virus di tipo A/H3, il gruppo baloxavir marboxil ha evidenziato un TTIS mediano inferiore rispetto al gruppo placebo, ma non al gruppo oseltamivir (vedere Tabella 6). Nel sottogruppo di pazienti con infezione da virus di tipo B, il gruppo baloxavir marboxil ha evidenziato un TTIS mediano inferiore sia al gruppo placebo sia al gruppo oseltamivir (vedere Tabella 6).

Tabella 6. Tempo al miglioramento dei sintomi in funzione del sottotipo virale influenzale, ITTI popolazione

Tempo al miglioramento dei sintomi (ore) Mediana [IC al 95%]			
Virus	Baloxavir marboxil	Placebo	Oseltamivir
A/H3	75,4 [62,4; 91,6] N = 180	100,4 [88,4; 113,4] N = 185	68,2 [53,9; 81,0] N = 190
B	74,6 [67,4; 90,2] N = 166	100,6 [82,8; 115,8] N = 167	101,6 [90,5; 114,9] N = 148

Il tempo mediano alla risoluzione della febbre è stato di 30,8 ore (IC al 95%: 28,2; 35,4) nel gruppo baloxavir marboxil, contro 50,7 ore (IC al 95%: 44,6, 58,8) nel gruppo placebo. Non è stata osservata alcuna differenza evidente tra il gruppo baloxavir marboxil e il gruppo oseltamivir.

L'incidenza complessiva di complicanze correlate all'influenza (decesso, ricovero in ospedale, sinusite, otite media, bronchite e/o polmonite) si è attestata al 2,8% (11/388 pazienti) nel gruppo baloxavir marboxil, contro il 10,4% (40/386 pazienti) nel gruppo placebo. L'incidenza totale inferiore di complicanze correlate all'influenza nel gruppo baloxavir marboxil rispetto al gruppo placebo è principalmente imputabile alla minore incidenza di bronchite (rispettivamente 1,8% contro 6,0%) e sinusite (rispettivamente 0,3% contro 2,1%).

Pazienti pediatrici (di età compresa tra 1 e < 12 anni)

Lo studio Ministone-2 (CP40563) consisteva in uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, attivo-controllato volto a valutare la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di una dose singola di granulato per sospensione orale di baloxavir marboxil rispetto a oseltamivir in pazienti pediatrici altrimenti sani con sintomi simil-influenzali (di età compresa tra 1 e < 12 anni).

Un totale di 173 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere una singola dose orale di baloxavir marboxil calcolata sul peso corporeo (2 mg/kg per i pazienti di peso < 20 kg o 40 mg per i pazienti di peso ≥ 20 kg) od oseltamivir (dose in base al peso corporeo) per 5 giorni. I pazienti potevano ricevere paracetamolo secondo necessità. Sono stati inclusi nello studio pazienti con fattori dell'ospite predisponenti allo sviluppo di complicanze (14% [25/173]). Il ceppo virale influenzale predominante nello studio era il sottotipo A/H3. L'obiettivo primario era confrontare la sicurezza di una singola dose di baloxavir marboxil con 5 giorni di oseltamivir somministrati due volte al giorno per cinque giorni. . L'obiettivo secondario era confrontare l'efficacia di baloxavir marboxil con oseltamivir sulla base degli endpoint di efficacia, compreso il tempo di alleviamento dei segni e dei sintomi di influenza (tosse e sintomi nasali, tempo intercorso per ritornare allo stato di salute ed attività e durata della febbre).

Il tempo necessario per alleviare i segni ed i sintomi di influenza è risultato sovrapponibile tra il gruppo trattato con baloxavir marboxil (mediana di 138,1 ore [IC al 95 % : 116,6; 163,2]) e il gruppo trattato con oseltamivir (mediana di 150 ore [IC al 95: 115,0; 165,7]) (vedere Tabella 7).

Tabella 7. Tempo necessario per alleviare i sintomi e segni influenzali, ITTI popolazione

Tempo per alleviare i sintomi (mediana [ore])	
Baloxavir marboxil (IC al 95%) N = 80	Oseltamivir (IC al 95%) N = 43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

La durata mediana della febbre era comparabile tra il gruppo baloxavir marboxil (41,2 ore [IC al 95%: 24,5; 45,7]) e il gruppo trattato con oseltamivir (46,8 ore [IC al 95%: 30,0; 53,5]).

L'incidenza complessiva di complicanze legate all'influenza (morte, ospedalizzazione, polmonite, bronchite, sinusite, otite media, encefalite/encefalopatia, convulsioni febbrili, miosite) è stata del 7,4% (6/81 pazienti) nel gruppo trattato con baloxavir marboxil e del 7% (3/43 pazienti) nel gruppo trattato con oseltamivir. L'incidenza di otite media era 3,7% (3/81 pazienti) nel gruppo trattato con marboxil di baloxavir e 4,7% (2/43 pazienti) nel gruppo trattato con oseltamivir. La sinusite, la polmonite e la bronchite si sono presentate in un solo paziente nel gruppo trattato con baloxavir marboxil e gli attacchi febbrili si sono presentati in un solo paziente nel gruppo trattato con oseltamivir.

Pazienti pediatrici (di età < 1 anno)

Ministone-1 (CP40559) era uno studio multicentrico, a braccio singolo, in aperto, volto a valutare la sicurezza, la farmacocinetica e l'efficacia di una singola dose orale di baloxavir marboxil in pazienti pediatrici (età < 1 anno) con sintomi simil-influenzali. Il paziente più giovane reclutato aveva 3 settimane di età.

L'estrapolazione dell'efficacia alla fascia d'età < 1 anno è stata basata sul confronto dell'esposizione con quella rilevata in adulti e bambini più grandi.

Un totale di 48 pazienti ha ricevuto una singola dose orale di baloxavir marboxil in base al peso corporeo e all'età (2 mg/kg per i pazienti ≥ 3 mesi (N=39), 1 mg/kg per i pazienti ≥ 4 settimane e < 3 mesi (N=8) e 1 mg/kg per i pazienti < 4 settimane (N=1)). Il ceppo predominante di virus influenzale in questo studio era il sottotipo A/H3. L'obiettivo primario era valutare la sicurezza di una singola dose orale di baloxavir marboxil. Un obiettivo secondario era quello di valutare l'efficacia di baloxavir marboxil in base agli endpoint di efficacia, tra cui il tempo di attenuazione dei segni e sintomi dell'influenza (tosse e sintomi nasali, tempo di ritorno alla normale salute e attività e durata della febbre). Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza.

Profilassi dell'influenza post-esposizione

Blockstone (1719T0834) consisteva in uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco e multicentrico condotto in Giappone su 749 soggetti volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di una compressa per uso orale o dose singola di granulato di baloxavir marboxil rispetto al placebo per la profilassi dell'influenza post-esposizione. I soggetti erano contatti appartenenti allo stesso nucleo domestico di pazienti con l'influenza.

C'erano 607 soggetti di età uguale o superiore a 12 anni e 142 soggetti di età compresa tra 1 e 12 anni che sono stati trattati con baloxavir marboxil a una dose in funzione del peso (come negli studi di trattamento) o con il placebo. La maggior parte (73,0%) dei soggetti è stata arruolata entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi nel gruppo di pazienti zero. I ceppi virali influenzali predominanti nei pazienti zero erano il sottotipo A/H3 (48,6%) e il sottotipo A/H1N1pdm (47,5%), seguiti dall'influenza B (0,7%).

L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di membri del nucleo domestico che avevano contratto il virus dell'influenza e presentavano febbre e almeno uno dei sintomi respiratori nel periodo compreso tra il giorno 1 e il giorno 10.

È stata osservata una riduzione statisticamente significativa della percentuale di soggetti con influenza clinica confermata dal laboratorio dal 13,6% nel gruppo placebo all'1,9% nel gruppo baloxavir marboxil (Tabella 8).

Tabella 8. Percentuale di soggetti con virus dell'influenza, febbre e almeno un sintomo respiratorio (baloxavir versus placebo)

Percentuale di soggetti con virus dell'influenza, febbre e almeno un sintomo respiratorio (%); popolazione <i>intent-to-treat</i> modificata (mITT)*			
Baloxavir marboxil (IC al 95%)	Placebo (IC al 95%)	Rischio relativo aggiustato (IC al 95%)	Valore p
N = 374 1,9 (0,8; 3,8)	N = 375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Percentuale di soggetti di età ≥ 12 anni con virus dell'influenza, febbre e almeno un sintomo respiratorio (%)			
N = 303 1,3 (0,4; 3,3)	N = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Percentuale di soggetti di età < 12 anni con virus dell'influenza, febbre e almeno un sintomo respiratorio (%)			
N = 71 4,2 (0,9; 11,9)	N = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

*mITT: modified intention-to-treat. La popolazione mITT includeva tutti i soggetti randomizzati che ricevevano il farmaco ed avevano dati di efficacia post-baseline disponibili tra i membri della famiglia di pazienti affetti da influenza. La popolazione mITT è stata analizzata con studio randomizzato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, baloxavir marboxil viene in gran parte convertito nel suo metabolita attivo baloxavir. La concentrazione plasmatica di baloxavir marboxil è molto bassa o inferiore al limite quantificabile (< 0,100 ng/mL).

I parametri farmacocinetici (PK) di baloxavir sono stati caratterizzati in soggetti adulti sani e in pazienti con sintomi simil-influenzali. La PK di baloxavir è stata meglio descritta da un modello PK di popolazione con un modello di disposizione a due compartimenti con processi di assorbimento ed eliminazione di primo ordine, compreso un modello E_{max} sigmoideo per quantificare la maturazione della clearance con l'età nei bambini. Il peso corporeo e l'etnia sono risultati avere un effetto significativo sulla PK.

Negli adulti dopo una singola somministrazione di baloxavir marboxil alle dosi terapeutiche l' AUC_{0-inf} media stimata di baloxavir è stata di 9 580 e 4 750 ng.hr/mL mentre la C_{max} media stimata è stata di 95,2 e 62,4 ng/mL nelle popolazioni asiatiche e non asiatiche, rispettivamente.

Dopo una singola somministrazione orale di 80 mg di baloxavir marboxil, il tempo al raggiungimento della massima concentrazione plasmatica (T_{max}) è di circa 4 ore a digiuno. La biodisponibilità assoluta di baloxavir dopo la somministrazione orale di baloxavir marboxil non è stata stabilita.

Effetti del cibo

In uno studio sugli effetti del cibo, dopo la somministrazione di baloxavir marboxil alla dose di 40 mg a volontari sani, la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) e l'area sottesa alla curva (AUC_{0-inf}) di baloxavir si sono ridotte, rispettivamente del 48% (media geometrica [CV %] di 67,6 [40,0] rispetto a 130 [24,1] ng/mL) e del 36% (media geometrica [DS] di 4 540 [38,8] rispetto a 7 090 [19,6] ng.hr/mL) quando somministrato a stomaco pieno (con un pasto di circa 400-500 kcal di cui 150 kcal da grassi) rispetto a condizioni di digiuno. Il T_{max} è rimasto invariato in presenza di cibo. Negli studi clinici non è stata riscontrata alcuna differenza clinicamente rilevante nell'efficacia con l'assunzione di baloxavir marboxil in corrispondenza o lontano dai pasti.

Distribuzione

In uno studio *in vitro*, il legame di baloxavir alle proteine sieriche umane, principalmente all'albumina, è risultato compreso tra il 92,9% e il 93,9%. Il volume di distribuzione apparente di baloxavir durante la fase di eliminazione terminale (V_z/F) dopo una singola somministrazione orale di baloxavir marboxil è pari a circa 1 180 L nei soggetti caucasici e 647 L nei soggetti giapponesi. I parametri farmacocinetici di popolazione stimati sono stati 260 L per il volume di distribuzione periferico apparente (V_p/F) e 489 L e 735 L per il volume di distribuzione centrale apparente (V_c/F) nelle popolazioni asiatiche e non asiatiche, rispettivamente.

Biotrasformazione

Baloxavir viene perlopiù metabolizzato da UGT1A3 per formare un glucuronide, con un contributo minore del CYP3A4 per formare un solfossido.

Studi di interazione farmacologica

In base agli studi di interazione farmacologica (DDI) *in vitro* e *in vivo*, non è previsto che baloxavir marboxil e baloxavir inibiscano gli isoenzimi della famiglia del CYP o di UGT né che causino un'induzione rilevante degli enzimi del CYP.

In base agli studi *in vitro* sui trasportatori e agli studi DDI *in vivo*, non è prevista alcuna interazione farmacocinetica rilevante tra baloxavir marboxil o baloxavir e i medicinali che sono substrati dei seguenti trasportatori: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2K.

Escrezione

Dopo una singola somministrazione orale di 40 mg di baloxavir marboxil marcato con [^{14}C], la percentuale di radioattività totale escreta nelle feci è risultata pari all'80,1% della dose somministrata, con escrezione nelle urine del 14,7% (il 3,3% e il 48,7% della dose somministrata sono stati escreti come baloxavir rispettivamente nelle urine e nelle feci).

Eliminazione

Le analisi della PK di popolazione hanno stimato una clearance orale apparente (CL/F) di 5,47 L/h e 11,02 L/h per baloxavir nelle popolazioni asiatiche e non asiatiche, rispettivamente.

L'emivita di eliminazione terminale apparente ($t_{1/2,z}$) di baloxavir dopo una singola somministrazione orale di baloxavir marboxil è di 79,1 ore nei soggetti caucasici adulti, 50,3 ore in adolescenti e 29,4 ore in soggetti pediatrici rispettivamente. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance orale apparente (CL/F) e il volume di distribuzione apparente per il compartimento centrale (V_c/F) di baloxavir sono aumentati in funzione del peso corporeo con esponenti diversi, pertanto l'emivita è più breve nei pazienti con peso corporeo inferiore (vale a dire, il $t_{1/2}$ è più breve nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti [vedere di seguito Tabella 9 e sottoparagrafo "Etnia"]).

Tabella 9. Emivita di baloxavir in base all'età e all'etnia

	< 12 anni di età		≥ 12 anni di età	
	Non asiatici	Asiatici	Non asiatici	Asiatici
t_{1/2} (h) Media (DS)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

Linearità/non linearità

Dopo una singola somministrazione orale di baloxavir marboxil, baloxavir mostra una farmacocinetica lineare entro il range di dosaggio 6-80 mg.

Popolazioni particolari*Peso corporeo*

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, il peso corporeo è una covariata significativa della farmacocinetica di baloxavir, indipendentemente dall'età. Le raccomandazioni posologiche per baloxavir marboxil si basano sul peso corporeo sia nei pazienti adulti sia in quelli pediatrici (vedere paragrafo 4.2).

Sesso

Da un'analisi farmacocinetica di popolazione non è emerso alcun effetto clinicamente significativo del sesso sulla farmacocinetica di baloxavir. Non è necessario alcun adattamento della dose in base al sesso.

Etnia

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, oltre al peso corporeo, l'etnia è una covariata indipendente dall'età che influisce sulla CL/F e sul Vc/F di baloxavir; non è tuttavia necessario alcun adattamento della dose di baloxavir marboxil basato sull'etnia.

Età

In un'analisi farmacocinetica di popolazione che ha impiegato concentrazioni plasmatiche di baloxavir tratte dagli studi clinici su soggetti di età compresa tra 1 e 85 anni, l'età non è stata identificata come covariata rilevante che influisce sulla farmacocinetica di baloxavir. In un'analisi PK di popolazione comprendente 57 pazienti pediatrici di età inferiore a 1 anno, l'età ha influenzato significativamente la CL/F di baloxavir; è stata stimata un'emivita di maturazione di 38,3 settimane. Tuttavia, non è necessario un aggiustamento della dose di baloxavir marboxil in base all'età.

Popolazione pediatrica

I dati farmacocinetici di baloxavir sono stati raccolti in pazienti di età compresa tra 3 settimane e < 12 anni. Il regime posologico corretto sulla base del peso corporeo (2 mg/kg fino a 20 kg e 40 mg per ≥ 20 kg) fornisce simili esposizioni a baloxavir tra le varie categorie di peso corporeo nella popolazione pediatrica, così come fornisce un'esposizione simile alle dosi terapeutiche di baloxavir marboxil negli adulti (40 mg per pazienti adulti < 80 kg e 80 mg per pazienti adulti ≥ 80 kg) sia nella popolazione asiatica che non asiatica (vedere Tabella 10).

Tabella 10. Parametri farmacocinetici medi (5° - 95° percentile) di baloxavir in pazienti non asiatici di età pari o superiore a 3 settimane che hanno ricevuto una singola somministrazione orale di baloxavir marboxil

Fascia di età	Gruppo di dose*	N	AUC _{0-inf} (ng.hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	C ₇₂ (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
22 - < 28 giorni	1 mg/kg* *	1	2 640 [NA-NA]***	66,9 [NA-NA]	8,71 [NA-NA]	5 [NA-NA]	23,4 [NA-NA]
28 giorni - <3 mesi	1 mg/kg* *	8	2 580 [864-4 880]	57,1 [37,1-80,4]	9,53 [1,3-20,3]	6,5 [2-13]	25,2 [13-32,8]
3 mesi - < 1 anno	2 mg/kg	37	5 670 [1 800-11 900]	144 [48,8-294]	18,4 [4,43-41,5]	5,09 [2-13]	22,9 [15,5-30,3]
1 - < 2 anni	2 mg/kg	8	3 260 [1 670-5 970]	95,5 [33,1-215]	10,0 [2,02-14,2]	3,56 [1,5-7]	23 [11,6-38,8]
2 - < 12 anni	2 mg/kg	32	4 490 [765-9 070]	116 [21,4-272]	15,0 [3,06-32,2]	3,94 [1,5-7,5]	24,2 [17,4-35,3]
	40 mg	64	4 650 [1 770-9 130]	87,1 [31,1-147]	19,1 [7,36-39,2]	5,51 [2,5-10,5]	33,8 [21,7-52,4]
12 - < 18 anni	40 mg	44	3 520 [1 230-7 470]	52,7 [17,5-94,3]	15,5 [5,76-31,2]	4,32 [1,5-7,5]	42,9 [32-69]
	80 mg	13	6 600 [2 730-11 600]	83,7 [43,9-147]	29,6 [12,1-51,7]	5,19 [1-13]	50,7 [34,2-64,5]
18 anni ed oltre	40 mg	310	3 470 [1 440-6 350]	47,4 [20,6-86,2]	15,4 [6,36-27,8]	4,67 [1,5-10]	47,7 [31,2-67,5]
	80 mg	338	5 880 [2 270-11 200]	73,4 [27,5-141]	26,2 [10,7-49,4]	5,19 [2-11]	52,8 [33,6-76,2]

* I gruppi di dose si basano sul peso corporeo: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg - < 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

** Per le categorie di età senza osservazioni PK alla dose raccomandata di baloxavir marboxil, la modellazione PK della popolazione prevede che una dose di 2 mg/kg nei bambini di età compresa tra 22 giorni e 3 mesi produce un'esposizione simile a quella degli adulti e dei bambini più grandi.

***NA: Non disponibile

I dati sulla farmacocinetica di baloxavir marboxil nei pazienti pediatrici di età inferiore alle 3 settimane non sono stati stabiliti.

Anziani

I dati farmacocinetici raccolti in 181 pazienti di età ≥ 65 anni evidenziano che l'esposizione a baloxavir nel plasma era simile a quella dei pazienti di età compresa tra ≥ 12 anni e 64 anni.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (classe Child-Pugh A e B) non è stata osservata alcuna differenza clinicamente significativa nella farmacocinetica di baloxavir rispetto ai controlli sani con funzionalità epatica nella norma.

La farmacocinetica nei pazienti con compromissione epatica severa non è stata valutata (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Gli effetti della compromissione renale sulla farmacocinetica di baloxavir marboxil o baloxavir non sono stati valutati. La compromissione renale non dovrebbe alterare l'eliminazione di baloxavir marboxil o baloxavir.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità acuta o a dosi ripetute.

Nei ratti è stato osservato un prolungamento del tempo di protrombina (PT) e del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) a esposizioni almeno equivalenti all'esposizione nell'uomo in base all' AUC_{0-24hr} in specifiche condizioni sperimentali, ossia a digiuno e quando il cibo è stato sterilizzato in autoclave o sottoposto a radiazioni, comportando condizioni caratterizzate dalla limitazione/carenza di vitamina K. Questi effetti non sono stati osservati negli studi sulle scimmie di durata fino a 4 settimane alla massima dose testata equivalente a 8 volte l'esposizione nell'uomo in base all' AUC_{0-24hr} . Sono considerati di rilevanza clinica limitata.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con baloxavir marboxil.

Il profarmaco baloxavir marboxil e la sua forma attiva baloxavir non sono stati ritenuti genotossici in quanto sono risultati negativi nei test di mutazione inversa batterica e nei test del micronucleo su colture di cellule di mammifero. Baloxavir marboxil è inoltre risultato negativo in un test del micronucleo su roditori *in vivo*.

Baloxavir marboxil non ha mostrato effetti sulla fertilità quando è stato somministrato per via orale a ratti maschi e femmine a dosi che fornivano un'esposizione equivalente a 5 volte l'esposizione nell'uomo in base all' AUC_{0-24hr} .

Baloxavir marboxil non ha causato malformazioni nei ratti o nei conigli.

Lo studio sullo sviluppo embrionico orale condotto con baloxavir marboxil nei ratti con dosi giornaliere dal 6° al 17° giorno di gestazione non ha rivelato segni di tossicità materna o fetale fino alla massima dose testata comportante un'esposizione equivalente a 5 volte l'esposizione nell'uomo in base all' AUC_{0-24hr} .

Nei conigli, un livello di dose che forniva un'esposizione equivalente a 14 volte l'esposizione nell'uomo in base all' AUC_{0-24hr} dopo la dose massima raccomandata nell'uomo (*maximum human recommended dose*, MHRD) ha causato tossicità materna, con aborti e un aumento significativo dell'incidenza di feti con variazione scheletrica (costa cervicale). Le variazioni scheletriche si sono riassorbite durante il processo di crescita della vertebra cervicale adiacente. Una dose che comportava un'esposizione equivalente a 6 volte l'esposizione nell'uomo in base all' AUC_{0-24hr} nei conigli non ha prodotto effetti avversi.

Lo studio pre- e postnatale nei ratti non ha evidenziato esiti avversi correlati a baloxavir marboxil nelle madri e nei cuccioli fino alla massima dose testata che implicava un'esposizione equivalente a 5 volte l'esposizione nell'uomo in base all' AUC_{0-24hr} .

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice, colloidale anidra (E551)

Ipromellosa (E464)

Maltitolo (E965)

Mannitolo (E421)

Povidone K25 (E1201)
Sodio cloruro
Aroma di fragola (incluso il propilen glicole)
Sucralosio (E955)
Talco (E553b)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

5 anni

Dopo la ricostituzione, usare entro 10 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima della ricostituzione. Il medicinale non richiede alcuna particolare condizione circa la temperatura di conservazione. Tenere il flacone ben chiuso per proteggerlo dall'umidità.

Dopo la ricostituzione: conservare a temperature non superiori a 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato di tipo III con tappo a vite antimanomissione a prova di bambino.

Ogni scatola contiene: 1 flacone, 1 adattatore a pressione per il flacone, 1 misurino, una siringa per uso orale da 3 mL con stantuffo arancione e una siringa per uso orale da 10 mL con stantuffo trasparente.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non agitare il flacone.

Evitare il contatto con la pelle.

Si raccomanda che la ricostituzione di Xofluza granulato per sospensione orale venga effettuata da un operatore sanitario prima della dispensazione. Se necessario, la sospensione orale può essere anche ricostituita dal paziente o dal caregiver. L'operatore sanitario deve fornire indicazioni al paziente o al caregiver su come ricostituire la sospensione e deve consigliare di leggere le istruzioni per l'uso prima di preparare e somministrare la sospensione.

Xofluza granulato per sospensione orale deve esser assunto immediatamente o entro 10 ore dalla ricostituzione. Eliminare la sospensione se non utilizzata entro 10 ore dalla ricostituzione.

Preparazione della sospensione orale

- 1 Picchiettare delicatamente il fondo del flacone per ridistribuire il granulato.
- 2 Aggiungere al granulato 20 mL di acqua potabile opportunamente misurati, utilizzando un misurino.
- 3 Non agitare il flacone.
- 4 Far ruotare delicatamente la sospensione per accertarsi che il granulato sia uniformemente sospeso.
- 5 Scrivere l'orario "Eliminare dopo" (10 ore dall'orario di ricostituzione) sull'etichetta del flacone.
- 6 Indicare il volume della sospensione orale (2 mg/mL) da prelevare in base al peso corporeo (vedere Tabella 1).

L'aspetto della sospensione dopo la ricostituzione è un bianco grigiastro opaco, tra bianco e giallo chiaro.

Per maggiori dettagli sulla preparazione e la somministrazione di Xofluza granulato per sospensione orale, consultare le Istruzioni per l'uso incluse nella scatola.

Controllare le istruzioni del produttore per le dimensioni del sondino.

Per la somministrazione attraverso sondini, prelevare la sospensione con una siringa enterale. Lavare con 1 mL di acqua prima e dopo la somministrazione enterale.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1500/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07 gennaio 2021
Data dell'ultimo rinnovo: 17 novembre 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xofluza 10 mg granulato in bustina
Xofluza 30 mg granulato in bustina
Xofluza 40 mg granulato in bustina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Xofluza 10 mg granulato in bustina

Ogni bustina contiene 500 mg di granulato, equivalenti a 10 mg di baloxavir marboxil.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni bustina da 10 mg contiene meno di 1 mmol (23,0 mg) di sodio e 175 mg di maltitolo.

Xofluza 30 mg granulato in bustina

Ogni bustina contiene 1 500 mg di granulato, equivalenti a 30 mg di baloxavir marboxil.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni bustina da 30 mg contiene meno di 1 mmol (23,0 mg) di sodio e 525 mg di maltitolo.

Xofluza 40 mg granulato in bustina

Ogni bustina contiene 2 000 mg di granulato, equivalenti a 40 mg di baloxavir marboxil.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni bustina da 40 mg contiene 1,03 mmol (o 23,6 mg) di sodio e 700 mg di maltitolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato in bustina.
Granulato di colore da bianco a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'influenza

Xofluza è indicato per il trattamento dell'influenza non complicata in pazienti di età pari o superiore a 3 settimane.

Profilassi dell'influenza post-esposizione

Xofluza è indicato per la profilassi dell'influenza post-esposizione in pazienti di età pari o superiore a 3 settimane.

Xofluza deve essere usato in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trattamento dell'influenza

Una singola dose di baloxavir marboxil deve essere assunta il prima possibile entro 48 ore dall'insorgenza dei sintomi.

Profilassi dell'influenza post-esposizione

Una singola dose di baloxavir marboxil deve essere assunta il prima possibile entro 48 ore dopo essere entrati in stretto contatto con un soggetto con influenza nota o sospetta (vedere paragrafo 5.1).

Adulti, adolescenti, bambini e prima infanzia (di età ≥ 3 settimane)

La dose orale singola raccomandata di baloxavir marboxil è determinata in funzione del peso corporeo (vedere Tabella 1).

Adulti, adolescenti e bambini di peso ≥ 20 kg in grado di deglutire le compresse possono invece ricevere il trattamento con Xofluza compresse alla dose di 40 mg o 80 mg, a seconda del peso corporeo del paziente. Per informazioni sul dosaggio, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Xofluza compresse.

Tabella 1. Dosaggio di baloxavir marboxil in funzione del peso corporeo del paziente (≥ 3 settimane di età)

Peso corporeo del paziente (kg)	Dose singola raccomandata di baloxavir marboxil in base alla fascia di peso ^a
< 9 kg	2 mg/kg ^b
Da ≥ 9 kg a < 15 kg	20 mg ^c
Da ≥ 15 kg a < 20 kg	30 mg
Da ≥ 20 kg a < 80 kg	40 mg
≥ 80 kg	80 mg ^d

^aIl dosaggio in base alla fascia di peso si applica ai pazienti con peso corporeo ≥ 9 kg. I pazienti con peso corporeo < 9 kg seguono il dosaggio basato sul peso.

^bLa preparazione e la somministrazione della sospensione (2 mg/mL) devono essere effettuate da un operatore sanitario. Una dose di 2 mg/kg richiede una bustina da 40 mg. Deve essere somministrato 1 mL di sospensione per kg (di peso corporeo): per esempio, per un bambino di 8 kg la dose è di 8 mL di sospensione.

^cPer la dose sono necessarie 2 bustine di Xofluza 10 mg granulato.

^dPer la dose sono necessarie 2 bustine di Xofluza 40 mg granulato.

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di dosi ripetute di baloxavir marboxil per il trattamento dell'influenza non complicata o per la profilassi post-esposizione in una qualsiasi stagione influenzale.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (classe Child-Pugh A o B) non è necessario alcun adeguamento della dose. La sicurezza e l'efficacia di baloxavir marboxil non sono state stabilite nei pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di baloxavir marboxil nei neonati pretermine e nei bambini di età < 3 settimane non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale o enterale.

Xofluza può essere assunto in corrispondenza o lontano dai pasti (vedere paragrafo 5.2). Il granulato e il granulato miscelato con acqua potabile non devono essere mescolati con il cibo per facilitare la somministrazione. Qualsiasi miscelazione al di fuori delle raccomandazioni è responsabilità dell'operatore sanitario o dell'utilizzatore.

Xofluza non deve essere assunto con prodotti che contengono cationi polivalenti come i lassativi, antiacidi o integratori orali contenenti ferro, zinco, selenio, calcio o magnesio (vedere paragrafo 4.5).

Per istruzioni sulla preparazione del granulato di Xofluza prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

La dose raccomandata può essere somministrata tramite un sondino per nutrizione enterale. Il sondino deve essere lavato con acqua prima e dopo la somministrazione di Xofluza. Per somministrare il medicinale, seguire le istruzioni fornite dal produttore del sondino, vedere paragrafo 6.6

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sodio

Il granulato in bustina da 10 mg e 30 mg contiene meno di 23 mg di sodio per bustina, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Il granulato in bustina da 40 mg contiene 23,6 mg di sodio per bustina, equivalenti all'1,2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Maltitolo

Questo medicinale contiene 175 mg, 525 mg e 700 mg di maltitolo rispettivamente in ogni bustina di granulato da 10 mg, 30 mg e 40 mg. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su baloxavir marboxil o sul suo metabolita attivo baloxavir

I prodotti contenenti cationi polivalenti possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di baloxavir. Xofluza non deve essere assunto con prodotti che contengono cationi polivalenti come i lassativi, gli antiacidi o gli integratori orali contenenti ferro, zinco, selenio, calcio o magnesio.

Risposta immunitaria al virus dell'influenza

Non sono stati condotti studi di interazione con vaccini antinfluenzali e baloxavir marboxil. Negli studi sull'influenza acquisita naturalmente, il trattamento con Xofluza non ha compromesso la risposta anticorpale umorale all'infezione da influenza.

Popolazione pediatrica

Sono stati condotti studi di interazione solo sugli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di baloxavir marboxil in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare di usare Xofluza durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se baloxavir marboxil o baloxavir siano escreti nel latte materno. Baloxavir marboxil e i suoi metaboliti sono secreti nel latte dei ratti in allattamento.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o astenersi dalla terapia con Xofluza tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

Negli studi sugli animali condotti con baloxavir marboxil non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Xofluza non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nel contesto post-marketing sono state osservate reazioni di ipersensibilità, comprese segnalazioni di anafilassi/reazioni anafilattiche e forme meno severe di reazioni di ipersensibilità, tra cui orticaria e angioedema. Di queste reazioni avverse, solo l'orticaria è stata osservata negli studi clinici con una categoria di frequenza stimata "non comune".

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state identificate nell'esperienza post-marketing con baloxavir marboxil (Tabella 2) in base a segnalazioni spontanee di casi e casi osservati nei programmi di studi non interventistici. Le reazioni avverse al farmaco sono riportate in funzione della classificazione per sistemi e organi secondo il Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). La categoria di frequenza stimata corrispondente a ciascuna reazione avversa al farmaco si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2. Reazioni avverse al farmaco identificate nell'esperienza post-marketing in adulti, adolescenti e pazienti pediatrici

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Reazione avversa (termine preferito [PT], MedDRA)	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Anafilassi ^a	Non nota
	Reazioni anafilattiche ^a	Non nota
	Ipersensibilità ^a	Non nota
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^b	Comune
	Vomito ^b	Comune
	Colite ischemica ^a	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria ^b	Non comune
	Angioedema ^a	Non nota

^aNon riportato negli studi clinici.

^bIl calcolo della frequenza si basa su studi clinici completati.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di baloxavir marboxil nei pazienti pediatrici (da 3 settimane a < 12 anni) è stato determinato grazie ai dati raccolti dagli studi di trattamento e di profilassi post-esposizione e per i pazienti di età pari o superiore a 5 anni dallo studio sulla riduzione della trasmissione dell'influenza in ambito familiare. La Tabella 3 presenta le reazioni avverse al farmaco identificate dall'esperienza negli studi clinici.

La reazione anafilattica, l'anafilassi, l'orticaria e l'angioedema (tumefazione del viso, delle palpebre e delle labbra) sono stati riportati post-marketing nella popolazione pediatrica (vedere Tabella 2).

Tabella 3. Reazioni avverse nei bambini emerse dagli studi clinici

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Reazioni avverse (termine preferito [PT], MedDRA)	Frequenza
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune
	Vomito	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Comune

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nelle sperimentazioni cliniche e durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di sovradosaggio con baloxavir marboxil, nella maggior parte dei quali non sono state riferite reazioni avverse. I dati non sono sufficienti per stabilire i sintomi prevedibili a seguito di sovradosaggio.

Gestione

Non esiste alcun antidoto specifico noto per Xofluza. In caso di sovradosaggio, devono essere istituite cure mediche standard di supporto in base ai segni e ai sintomi del paziente.

Considerato l'alto legame alle proteine sieriche, è improbabile che la dialisi riesca a eliminare quantità significative di baloxavir.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, altri antivirali. Codice ATC: J05AX25.

Meccanismo d'azione

Baloxavir marboxil è un profarmaco che viene convertito per idrolisi in baloxavir, la forma attiva che esercita l'attività antinfluenzale. Baloxavir agisce sull'endonucleasi cap-dipendente (CEN), un enzima specifico dei virus dell'influenza nella subunità PA (proteina acida della polimerasi) del complesso della RNA polimerasi virale. In questo modo viene inibita la trascrizione dei genomi dei virus influenzali, con conseguente inibizione della replicazione virale.

Attività in vitro

In un saggio di inibizione enzimatica, la concentrazione inibente al 50% (IC₅₀) di baloxavir era compresa tra 1,4 e 3,1 nmol/L per i virus dell'influenza A e tra 4,5 e 8,9 nmol/L per i virus dell'influenza B.

In una coltura di cellule di rene canino Madin Darby (MDCK), i valori mediani di concentrazione efficace al 50% (EC₅₀) di baloxavir si sono attestati a 0,73 nmol/L (n = 31; range: 0,20-1,85 nmol/L) per i ceppi di sottotipo A/H1N1, a 0,83 nmol/L (n = 33; range: 0,35-2,63 nmol/L) per i ceppi di sottotipo A/H3N2 e a 5,97 nmol/L (n = 30; range: 2,67-14,23 nmol/L) per i ceppi di tipo B.

In un saggio di riduzione del titolo virale su cellule MDCK, i valori di concentrazione efficace al 90% (EC₉₀) di baloxavir erano compresi tra 0,46 e 0,98 nmol/L per i virus di sottotipo A/H1N1 e A/H3N2, tra 0,80 e 3,16 nmol/L per i virus aviari di sottotipo A/H5N1 e A/H7N9 e tra 2,21 e 6,48 nmol/L per i virus di tipo B.

Resistenza

I virus con le mutazioni PA/I38T/F/M/N/S o mutazione PA/T20K selezionate *in vitro* o negli studi clinici mostrano una minore sensibilità a baloxavir. Le mutazioni PA/I38T/F/M/N/S hanno determinato un aumento dei valori EC₅₀ che vanno da 11 a 57 volte per i virus dell'influenza A e da 2 a 8 volte per i virus dell'influenza B. La mutazione PA/T20K ha portato a un aumento di 7 volte del valore EC₅₀ per il virus dell'influenza B.

Nei quattro studi di fase III sul trattamento dell'influenza non complicata e nello studio di fase 3b sulla riduzione della trasmissione dell'influenza in ambito familiare, non è stata rilevata alcuna resistenza a baloxavir negli isolati al basale.

In due studi relativi ad adulti ed adolescenti in terapia con baloxavir marboxil, sono state rilevate mutazioni PA/I38T/M/N emerse durante il trattamento in 36/370 (9,7%) e in 15/290 (5,2%) pazienti trattati con baloxavir marboxil. Diversamente, nei pazienti trattati con il placebo non sono state identificate mutazioni di questo tipo.

Nello studio di fase III su pazienti pediatriche di età da 1 a < 12 anni (Ministone-2 (CP40563)), sono state identificate mutazioni PA/I38T/M/S in corso di trattamento in 11 su 57 (19,3%) soggetti affetti da influenza trattati con baloxavir marboxil.

Nello studio di fase III su pazienti pediatriche di età < 1 anno (Ministone-1 (CP40559)), PA/I38T e PA/T20K sono stati rilevati in 2 su 13 (15,4%) soggetti affetti da influenza trattati con baloxavir marboxil.

Nello studio di fase III sulla profilassi post-esposizione Blockstone (1719T0834) sono state riscontrate mutazioni PA/I38T/M in 10 soggetti trattati con baloxavir marboxil su 374 (2,7%). Nei soggetti trattati con il placebo non sono state rilevate sostituzioni PA/I38, fatta eccezione per 2 soggetti trattati con baloxavir marboxil come farmaco di salvataggio.

Nello studio di fase 3b sulla riduzione della trasmissione dell'influenza in ambito familiare, sono state rilevate mutazioni PA/I38M/N/T in corso di trattamento in 15 dei 208 pazienti indice (IP) con infezione da influenza (7,2%) nel gruppo di trattamento con baloxavir marboxil.

Baloxavir è attivo *in vitro* contro virus dell'influenza considerati resistenti agli inibitori della neuraminidasi, compresi ceppi con le seguenti mutazioni: H274Y nel sottotipo A/H1N1, E119V e R292K nel sottotipo A/H3N2, R152K e D198E nel virus di tipo B, H274Y nel sottotipo A/H5N1 e R292K nel sottotipo A/H7N9.

Sperimentazioni cliniche

Trattamento dell'influenza non complicata

Pazienti adulti ed adolescenti

Lo studio CAPSTONE 1 (1601T0831) consisteva in uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco e multicentrico condotto in Giappone e negli USA, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di una singola compressa orale di baloxavir marboxil rispetto al placebo e a oseltamivir in pazienti adulti e adolescenti con influenza non complicata sani (di età ≥ 12 anni e ≤ 64 anni).

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere baloxavir marboxil (i pazienti di peso corporeo compreso tra 40 e < 80 kg sono stati trattati con 40 mg, mentre i pazienti di peso corporeo ≥ 80 kg sono stati trattati con 80 mg), oseltamivir 75 mg due volte al giorno per 5 giorni (solo se di età ≥ 20 anni) o il placebo.

La somministrazione è stata effettuata entro 48 ore dalla prima insorgenza dei sintomi.

Nel complesso sono stati arruolati 1 436 pazienti (di cui 118 avevano un'età ≥ 12 anni e ≤ 17 anni) durante la stagione influenzale 2016-2017 nell'emisfero settentrionale. Il ceppo virale influenzale predominante nello studio era il sottotipo A/H3 (84,8-88,1%), seguito dal sottotipo B (8,3-9,0%) e dal sottotipo A/H1N1pdm (0,5-3,0%). L'endpoint primario di efficacia era il tempo di attenuazione dei sintomi (tosse, mal di gola, cefalea, congestione nasale, febbre o brividi, dolore muscolare o articolare e stanchezza) (TTAS). Baloxavir marboxil ha determinato una riduzione statisticamente significativa del TTAS rispetto al placebo (Tabella 4).

Tabella 4. CAPSTONE 1: tempo di alleviamento dei sintomi (baloxavir marboxil versus placebo), popolazione ITTI*

Tempo di alleviamento dei sintomi (mediana [ore])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (IC al 95%) N = 455	Placebo (IC al 95%) N = 230	Differenza tra baloxavir marboxil e il placebo (IC al 95% della differenza)	Valore p
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	< 0,0001

IC: intervallo di confidenza

*ITTI: la Intention to treat infected population, consisteva in pazienti che avevano ricevuto il farmaco con confermata diagnosi di influenza. La conferma di infezione da influenza derivava dai risultati RT-PCR al giorno 1.

Nel confronto tra il gruppo baloxavir marboxil e il gruppo oseltamivir non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa nel TTAS (rispettivamente 53,5 h contro 53,8 h).

Il TTAS mediano (IC al 95%) era di 49,3 (44,0; 53,1) e 82,1 (69,5; 92,9) ore per i pazienti che erano sintomatici da > 0 a ≤ 24 ore, e 66,2 (54,4; 74,7) e 79,4 (69,0; 91,1) ore per i pazienti che erano sintomatici da > 24 a ≤ 48 ore per baloxavir marboxil e placebo, rispettivamente.

Il tempo mediano di risoluzione della febbre nei pazienti trattati con baloxavir marboxil è stato di 24,5 ore (IC al 95%: 22,6; 26,6), contro 42,0 ore (IC al 95%: 37,4; 44,6) nei pazienti trattati con il placebo. Non è stata notata alcuna differenza nella durata della febbre tra il gruppo baloxavir marboxil e il gruppo oseltamivir.

Lo studio Capstone 2 (1602T0832) consisteva in uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco e multicentrico volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di una singola compressa orale di baloxavir marboxil rispetto al placebo e a oseltamivir in pazienti adulti e adolescenti (di età ≥ 12 anni) con influenza non complicata che avevano almeno un fattore ospite per la predisposizione allo sviluppo di complicazioni. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere una singola dose orale di baloxavir marboxil (in base al peso corporeo come in Capstone 1), oseltamivir 75 mg due volte al giorno per 5 giorni o placebo. La somministrazione è stata effettuata entro 48 ore dalla prima insorgenza dei sintomi.

Dei 2 184 pazienti totali, 59 avevano un'età compresa tra ≥ 12 e ≤ 17 anni, 446 tra ≥ 65 e ≤ 74 anni, 142 tra ≥ 75 e ≤ 84 anni e 14 avevano ≥ 85 anni. I virus influenzali predominanti nello studio erano il sottotipo A/H3 (46,9-48,8%) e l'influenza B (38,3-43,5%). L'endpoint primario di efficacia era il tempo di miglioramento dei sintomi influenzali (tosse, mal di gola, cefalea, congestione nasale, febbre o brividi, dolore muscolare o articolare e stanchezza) (TTIS). Baloxavir marboxil ha determinato una riduzione statisticamente significativa del TTIS rispetto al placebo (Tabella 5).

Tabella 5. CAPSTONE 2: tempo di alleviamento dei sintomi influenzali (baloxavir marboxil versus placebo), popolazione ITTI

Tempo di alleviamento dei sintomi influenzali (mediana [ore])			
Baloxavir marboxil 40/80 mg (IC al 95%) N = 385	Placebo (IC al 95%) N = 385	Differenza tra baloxavir marboxil e il placebo (IC al 95% della differenza)	Valore p
73,2 (67,5; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	< 0,0001

Nel confronto tra il gruppo baloxavir marboxil e il gruppo oseltamivir non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa nel TTIS (rispettivamente 73,2 h contro 81,0 h).

Il TTIS mediano (IC al 95%) era di 68,6 (62,4; 78,8) e 99,1 (79,1; 112,6) ore per i pazienti che erano sintomatici da > 0 a ≤ 24 ore e 79,4 (67,9; 96,3) e 106,7 (92,7; 125,4) ore per i pazienti che erano sintomatici da > 24 a ≤ 48 ore, rispettivamente per baloxavir marboxil e placebo.

Nei pazienti con infezione da virus di tipo A/H3, il TTIS mediano nel gruppo baloxavir marboxil era inferiore rispetto al gruppo placebo, ma non al gruppo oseltamivir (vedere Tabella 6). Nel sottogruppo di pazienti con infezione da virus di tipo B, il TTIS mediano nel gruppo baloxavir era inferiore sia al gruppo placebo sia al gruppo oseltamivir (vedere Tabella 6).

Tabella 6. Tempo di alleviamento dei sintomi in funzione del sottotipo virale influenzale, popolazione ITTI

Tempo di alleviamento dei sintomi (ore) Mediana [IC al 95%]			
Virus	Baloxavir marboxil	Placebo	Oseltamivir
A/H3	75,4 [62,4; 91,6] N = 180	100,4 [88,4; 113,4] N = 185	68,2 [53,9; 81,0] N = 190
B	74,6 [67,4; 90,2] N = 166	100,6 [82,8; 115,8] N = 167	101,6 [90,5; 114,9] N = 148

Il tempo mediano di risoluzione della febbre è stato di 30,8 ore (IC al 95%: 28,2; 35,4) nel gruppo baloxavir marboxil, contro 50,7 ore (IC al 95%: 44,6; 58,8) nel gruppo placebo. Non è stata osservata alcuna differenza evidente tra il gruppo baloxavir marboxil e il gruppo oseltamivir.

L'incidenza globale di complicanze correlate all'influenza (decesso, ricovero in ospedale, sinusite, otite media, bronchite e/o polmonite) si è attestata al 2,8% (11/388 pazienti) nel gruppo baloxavir marboxil, contro il 10,4% (40/386 pazienti) nel gruppo placebo. L'incidenza globale inferiore di complicanze correlate all'influenza nel gruppo baloxavir marboxil rispetto al gruppo placebo è principalmente imputabile alla minore incidenza di bronchite (rispettivamente 1,8% contro 6,0%) e sinusite (rispettivamente 0,3% contro 2,1%).

Pazienti pediatrici (da 1 a < 12 anni)

Lo studio Ministone-2 (CP40563) consisteva in uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, attivo-controllato, volto a valutare la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di una

dose singola di granulato per la sospensione orale di baloxavir marboxil rispetto all'oseltamivir in pazienti pediatrici sani (da 1 a < 12 anni) con sintomi simil-influenzali.

Un totale di 173 pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 2:1 per ricevere una dose singola orale di baloxavir marboxil calcolata sul peso corporeo (2 mg/ kg per i pazienti di peso < 20 kg o 40 mg per i pazienti di peso ≥ 20 kg) o oseltamivir (dose basata sul peso corporeo) per 5 giorni. I pazienti potevano ricevere paracetamolo secondo necessità. Sono stati inclusi nello studio pazienti con fattori dell'ospite predisponenti allo sviluppo di complicazioni (14% [25/173]). Il ceppo predominante del virus influenzale in questo studio era il sottotipo A/H3. L'obiettivo primario era confrontare la sicurezza di una singola dose di baloxavir marboxil con 5 giorni di oseltamivir somministrati due volte al giorno. L'obiettivo secondario era confrontare l'efficacia di baloxavir marboxil con oseltamivir sulla base degli endpoint di efficacia compreso il tempo di alleviamento dei segni e dei sintomi di influenza (tosse e sintomi nasali, tempo intercorso per ritornare allo stato di salute ed attività e durata della febbre).

Il tempo necessario per alleviare i segni e i sintomi dell'influenza è risultato sovrapponibile tra il gruppo trattato con baloxavir marboxil (mediana di 138,1 ore [IC al 95 %: 116,6; 163,2]) e il gruppo trattato con oseltamivir (mediana di 150 ore [IC al 95 %: 115,0; 165,7]) (vedere Tabella 7).

Tabella 7. Tempo necessario per alleviare i sintomi e segni influenzali, popolazione ITTI

Tempo necessario per alleviare i sintomi (Mediana [ore])	
Baloxavir marboxil (IC al 95 %) N=80	Oseltamivir (IC al 95 %) N=43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

La durata media della febbre era comparabile tra il gruppo trattato con baloxavir marboxil (41,2 ore [IC al 95%: 24,5; 45,7]) e il gruppo trattato con oseltamivir (46,8 ore [IC al 95% CI: 30,0; 53,5]).

L'incidenza complessiva di complicanze legate all'influenza (morte, ospedalizzazione, polmonite, bronchite, sinusite, otite media, encefalite/encefalopatia, convulsioni febbrili, miosite) è stata del 7,4% (6/81 pazienti) nel gruppo trattato con baloxavir marboxil e del 7% (3/43 pazienti) nel gruppo trattato con oseltamivir. L'incidenza di otite media era 3,7% (3/81 pazienti) nel gruppo trattato con marboxil baloxavir e 4,7% (2/43 pazienti) nel gruppo trattato con oseltamivir. La sinusite, la polmonite e la bronchite si sono presentate in un solo paziente nel gruppo trattato con baloxavir marboxil e le convulsioni febbrili si sono presentate in un solo paziente nel gruppo trattato con oseltamivir.

Pazienti pediatrici (di età < 1 anno)

Ministone-1 (CP40559) era uno studio multicentrico, a braccio singolo, in aperto, volto a valutare la sicurezza, la farmacocinetica e l'efficacia di una singola dose orale di baloxavir marboxil in pazienti pediatrici (di età < 1 anno) con sintomi simil-influenzali. Il paziente più giovane reclutato aveva 3 settimane di età.

L'estrapolazione dell'efficacia alla fascia d'età < 1 anno è stata basata sul confronto dell'esposizione con quella rilevata in adulti e bambini più grandi.

Un totale di 48 pazienti ha ricevuto una singola dose orale di baloxavir marboxil in base al peso corporeo e all'età (2 mg/kg per i pazienti ≥ 3 mesi (N=39), 1 mg/kg per i pazienti ≥ 4 settimane e < 3 mesi (N=8) e 1 mg/kg per i pazienti < 4 settimane (N=1)). Il ceppo predominante del virus influenzale in questo studio era il sottotipo A/H3. L'obiettivo primario era valutare la sicurezza e la farmacocinetica di una singola dose orale di baloxavir marboxil. Un obiettivo secondario era quello di valutare l'efficacia di baloxavir marboxil in base agli endpoint di efficacia, tra cui il tempo di attenuazione dei segni e sintomi dell'influenza (tosse e sintomi nasali, tempo di ritorno alla normale salute e attività e durata della febbre). Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza.

Profilassi dell'influenza post-esposizione

Blockstone (1719T0834) consisteva in uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco e multicentrico condotto su 749 soggetti in Giappone, condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di una singola compressa per uso orale o dose singola di granulato di baloxavir marboxil rispetto al placebo per la profilassi dell'influenza post-esposizione. I soggetti erano contatti appartenenti allo stesso nucleo familiare di pazienti zero che avevano contratto l'influenza.

C'erano 607 soggetti di età pari o superiore a 12 anni e 142 di età compresa tra 1 e < 12 anni, che hanno ricevuto una dose di baloxavir marboxil in funzione del peso corporeo (come negli studi di trattamento) o il placebo. La maggior parte dei soggetti (73,0%) è stata arruolata entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi nel gruppo di pazienti zero. I ceppi virali influenzali predominanti nei pazienti zero erano il sottotipo A/H3 (48,6%) e il sottotipo A/H1N1pdm (47,5%), seguiti dall'influenza B (0,7%).

L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di membri del nucleo familiare che avevano contratto il virus dell'influenza e presentavano febbre e almeno uno dei sintomi respiratori nel periodo compreso tra il giorno 1 e il giorno 10.

È stata osservata una riduzione statisticamente significativa della percentuale di soggetti con influenza clinica confermata dal laboratorio dal 13,6% nel gruppo placebo all'1,9% nel gruppo baloxavir marboxil (Tabella 8).

Tabella 8. Percentuale di soggetti con virus dell'influenza, febbre e almeno un sintomo respiratorio (baloxavir versus placebo)

Percentuale di soggetti con virus dell'influenza, febbre e almeno un sintomo respiratorio (%); popolazione <i>intent-to-treat</i> modificata mITT*			
Baloxavir marboxil (IC al 95%)	Placebo (IC al 95%)	Rischio relativo aggiustato (IC al 95%)	Valore p
N = 374 1,9 (0,8; 3,8)	N = 375 13,6 (10,3; 17,5)	0,14 (0,06; 0,30)	< 0,0001
Percentuale di soggetti di età ≥ 12 anni con virus dell'influenza, febbre e almeno un sintomo respiratorio (%)			
N = 303 1,3 (0,4; 3,3)	N = 304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Percentuale di soggetti di età compresa tra 1 e 12 anni con virus dell'influenza, febbre e almeno un sintomo respiratorio (%)			
N = 71 4,2 (0,9; 11,9)	N = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

*mITT: modified intention-to-treat. La popolazione mITT includeva tutti i soggetti randomizzati che ricevevano il farmaco ed avevano dati di efficacia post-baseline disponibili tra i membri della famiglia di pazienti affetti da influenza. La popolazione mITT è stata analizzata con studio randomizzato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, baloxavir marboxil viene in gran parte convertito nel suo metabolita attivo baloxavir. La concentrazione plasmatica di baloxavir marboxil risulta molto bassa o inferiore al limite di quantificazione ($< 0,100$ ng/mL).

I parametri farmacocinetici (PK) di baloxavir sono stati caratterizzati in soggetti adulti sani e in pazienti con sintomi simil-influenzali. La PK di baloxavir è stata meglio descritta da un modello PK di popolazione con un modello di disposizione a due compartimenti con processi di assorbimento ed eliminazione di primo ordine compreso un modello $E_{\max}$ sigmoideo per quantificare la maturazione della clearance con l'età nei bambini. Il peso corporeo e l'etnia sono risultati avere un effetto significativo sulla PK.

Negli adulti, dopo una singola somministrazione di baloxavir marboxil alle dosi terapeutiche, la $AUC_{0-\infty}$ media stimata di baloxavir è stata di 9 580 e 4 750 ng.hr/mL mentre la $C_{\max}$ media stimata è stata di 95,2 e 62,4 ng/mL nelle popolazioni asiatiche e non asiatiche, rispettivamente.

Dopo una singola somministrazione orale di 80 mg di baloxavir marboxil, il tempo di raggiungimento della massima concentrazione plasmatica ($T_{\max}$) è stato di circa 4 ore a digiuno. La biodisponibilità assoluta di baloxavir dopo la somministrazione orale di baloxavir marboxil non è stata stabilita.

Effetti del cibo

In uno studio sugli effetti del cibo, dopo la somministrazione di baloxavir marboxil alla dose di 40 mg a volontari sani, la concentrazione plasmatica massima ($C_{\max}$) e l'area sottesa alla curva ($AUC_{0-\infty}$) di baloxavir si sono ridotte rispettivamente del 48% (media geometrica [CV %] di 67,6 [40,0] rispetto a 130 [24,1] ng/mL) e del 36% (media geometrica [DS] di 4 540 [38,8] rispetto a 7 090 [19,6] ng.hr/mL) quando somministrato a stomaco pieno (con un pasto di circa 400-500 kcal di cui 150 kcal da grassi) rispetto a condizioni di digiuno. Il $T_{\max}$ è rimasto invariato in presenza di cibo. Negli studi clinici non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nell'efficacia quando baloxavir marboxil è stato assunto in corrispondenza o lontano dai pasti.

Distribuzione

In uno studio *in vitro*, il legame di baloxavir alle proteine sieriche umane, principalmente all'albumina, è compreso tra il 92,9% e il 93,9%. Il volume di distribuzione apparente di baloxavir durante la fase di eliminazione terminale (V_z/F) dopo una singola somministrazione orale di baloxavir marboxil è pari a circa 1 180 L nei soggetti caucasici e 647 L nei soggetti giapponesi. I parametri farmacocinetici di popolazione stimati sono stati 260 L per il volume di distribuzione periferico apparente (V_p/F) e 489 L e 735 L per il volume di distribuzione centrale apparente (V_c/F) nelle popolazioni asiatiche e non asiatiche, rispettivamente.

Biotrasformazione

Baloxavir viene perlopiù metabolizzato da UGT1A3 per formare un glucuronide, con un contributo minore del CYP3A4 per formare un solfossido.

Studi di interazione farmacologica

In base agli studi di interazione farmacologica (DDI) *in vitro* e *in vivo*, non è previsto che baloxavir marboxil e baloxavir inibiscano gli isoenzimi della famiglia del CYP o di UGT né che causino un'induzione rilevante degli enzimi del CYP.

In base agli studi *in vitro* sui trasportatori e agli studi DDI *in vivo*, non si prevede alcuna interazione farmacocinetica rilevante tra baloxavir marboxil o baloxavir e i medicinali che sono substrati dei seguenti trasportatori: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2K.

Escrezione

Dopo una singola somministrazione orale di 40 mg di baloxavir marboxil marcato con [¹⁴C], la percentuale di radioattività totale escreta nelle feci si è attestata all'80,1% della dose somministrata, con escrezione nelle urine del 14,7% (il 3,3% e il 48,7% della dose somministrata sono stati escreti come baloxavir rispettivamente nelle urine e nelle feci).

Eliminazione

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno stimato una clearance orale apparente (CL/F) di baloxavir rispettivamente di 5,47 L/h e 11,02 L/h nelle popolazioni asiatiche e non asiatiche.

L'emivita di eliminazione terminale apparente ($t_{1/2,z}$) di baloxavir dopo una singola somministrazione orale di baloxavir marboxil è di 79,1 ore nei soggetti caucasici adulti, 50,3 ore negli adolescenti e 29,4 ore nei soggetti pediatrici. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance orale apparente (CL/F) e il volume di distribuzione apparente per il compartimento centrale (Vc/F) di baloxavir sono aumentati in funzione del peso corporeo con esponenti diversi, pertanto l'emivita è più breve nei pazienti con peso corporeo inferiore (vale a dire, il $t_{1/2}$ è più breve nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti [vedere di seguito Tabella 9 e sottoparagrafo "Etnia"]).

Tabella 9. Emivita di baloxavir in funzione dell'età e dell'etnia

	< 12 anni di età		≥ 12 anni di età	
	Non asiatici	Asiatici	Non asiatici	Asiatici
$t_{1/2}$ (h) Media (DS)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

Linearità/non linearità

Dopo una singola somministrazione orale di baloxavir marboxil, baloxavir mostra una farmacocinetica lineare entro il range di dosaggio 6-80 mg.

Popolazioni speciali

Peso corporeo

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, il peso corporeo è una covariata significativa della farmacocinetica di baloxavir, indipendentemente dall'età. Le raccomandazioni posologiche per baloxavir marboxil si basano sul peso corporeo sia per i pazienti adulti sia per i pediatrici (vedere paragrafo 4.2).

Sesso

Da un'analisi farmacocinetica di popolazione non è emerso alcun effetto clinicamente significativo del sesso sulla farmacocinetica di baloxavir. Non è necessario alcun aggiustamento della dose basato sul sesso.

Etnia

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, oltre al peso corporeo, l'etnia è una covariata indipendente dall'età che influisce sulla CL/F e sul Vc/F di baloxavir; non è tuttavia necessario alcun adattamento della dose di baloxavir marboxil basato sull'etnia.

Età

In un'analisi farmacocinetica di popolazione che si è avvalsa di concentrazioni plasmatiche di baloxavir tratte dagli studi clinici su soggetti di età compresa tra 1 e 85 anni, l'età non è stata identificata come covariata rilevante che influisce sulla farmacocinetica di baloxavir. In un'analisi PK di popolazione comprendente 57 pazienti pediatriche di età inferiore a 1 anno, l'età ha influenzato significativamente la CL/F di baloxavir; è stata stimata un'emivita di maturazione di 38,3 settimane. Tuttavia, non è necessario un adeguamento della dose di baloxavir marboxil in base all'età.

Popolazione pediatrica

I dati di farmacocinetica di baloxavir sono stati raccolti in pazienti di età compresa tra 3 settimane e < 12 anni. Il regime di dosaggio corretto sulla base del peso corporeo (2 mg/kg fino a 20 kg e 40 mg $\geq$ 20 kg) fornisce esposizioni simili a baloxavir tra le varie categorie di peso corporeo nella popolazione pediatrica, così come fornisce esposizione simile alle dosi terapeutiche di baloxavir marboxil negli adulti (40 mg per i pazienti adulti < 80 kg e 80 mg per i pazienti adulti $\geq$ 80 kg) sia nelle popolazioni asiatiche che non asiatiche (vedere Tabella 10).

Tabella 10. Parametri farmacocinetici medi (5° - 95° percentile) di baloxavir in pazienti non asiatici di età pari o superiore a 3 settimane che hanno ricevuto una singola somministrazione orale di baloxavir marboxil

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

* I gruppi di dose sono basati sul peso corporeo: < 20 kg: 2 mg/kg; $\geq$ 20 kg - < 80 kg: 40 mg; $\geq$ 80 kg: 80 mg;

** Per le fasce d'età senza osservazioni farmacocinetiche alla dose raccomandata di baloxavir marboxil, la modellazione farmacocinetica della popolazione prevede che una dose di 2 mg/kg, nei bambini di età compresa tra 22 giorni e 3 mesi, produca un'esposizione simile a quella degli adulti e dei bambini più grandi.

***NA: Non disponibile

La farmacocinetica di baloxavir nei pazienti pediatrici di età < 3 settimane non è stata stabilita.

Anziani

I dati farmacocinetici raccolti in 181 pazienti di età ≥ 65 anni evidenziano che l'esposizione a baloxavir nel plasma era simile a quella dei pazienti di età compresa tra ≥ 12 anni e 64 anni.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (classe Child-Pugh A e B) non è stata osservata alcuna differenza clinicamente significativa nella farmacocinetica di baloxavir rispetto ai controlli sani con funzionalità epatica nella norma.

La farmacocinetica nei pazienti con compromissione epatica severa non è stata valutata (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Gli effetti della compromissione renale sulla farmacocinetica di baloxavir marboxil o baloxavir non sono stati valutati. La compromissione renale non dovrebbe alterare l'eliminazione di baloxavir marboxil o baloxavir.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo in base agli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, di tossicità acuta o a dosi ripetute.

Nei ratti è stato osservato un prolungamento del tempo di protrombina (PT) e del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) a esposizioni almeno equivalenti all'esposizione nell'uomo in base all' AUC_{0-24hr} in specifiche condizioni sperimentali, ossia a digiuno e quando il cibo è stato sterilizzato in autoclave o sottoposto a radiazioni, comportando condizioni caratterizzate dalla limitazione/carenza di vitamina K. Questi effetti non sono stati osservati negli studi sulle scimmie di durata fino a 4 settimane alla massima dose testata equivalente a 8 volte l'esposizione nell'uomo in base all' AUC_{0-24hr} . Sono considerati di rilevanza clinica limitata.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con baloxavir marboxil.

Il profarmaco baloxavir marboxil e la sua forma attiva baloxavir non sono stati ritenuti genotossici in quanto sono risultati negativi nei test di mutazione inversa batterica e nei test del micronucleo su colture di cellule di mammifero. Baloxavir marboxil è inoltre risultato negativo in un test del micronucleo su roditori *in vivo*.

Baloxavir marboxil non ha avuto effetti sulla fertilità quando è stato somministrato a ratti maschi e femmine a dosi comportanti un'esposizione equivalente a 5 volte l'esposizione nell'uomo in base all' AUC_{0-24hr} .

Baloxavir marboxil non ha causato malformazioni nei ratti o nei conigli.

Lo studio sullo sviluppo embrio-fetale orale condotto con baloxavir marboxil nei ratti con dosi giornaliere dal 6° al 17° giorno di gestazione non ha rivelato segni di tossicità materna o fetale fino alla massima dose testata corrispondente ad un'esposizione 5 volte l'esposizione nell'uomo in base all' AUC_{0-24hr} .

Nei conigli, un livello di dose che forniva un'esposizione 14 volte l'esposizione nell'uomo in base all' AUC_{0-24hr} dopo la dose massima raccomandata nell'uomo (MHRD) ha causato tossicità materna comportante aborti e un aumento significativo dell'incidenza di feti con variazione scheletrica (costa cervicale). Le variazioni scheletriche si sono riassorbite durante il processo di crescita della vertebra cervicale adiacente. Nei conigli una dose corrispondente ad un'esposizione 6 volte l'esposizione nell'uomo in base all' AUC_{0-24hr} non ha prodotto effetti avversi.

Lo studio pre- e postnatale nei ratti non ha evidenziato esiti avversi correlati a baloxavir marboxil nelle madri e nei cuccioli fino alla massima dose testata corrispondente ad un'esposizione 5 volte l'esposizione nell'uomo in base all' AUC_{0-24hr} .

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra (E551)
Ipromellosa (E464)
Maltitolo (E965)
Mannitolo (E421)
Povidone K25 (E1201)
Sodio cloruro
Aroma di fragola (incluso il propilen glicole)
Sucralosio (E955)
Talco (E553b)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Xofluza granulato da 10 mg, 30 mg e 40 mg viene fornito in bustine di foglio laminato (polietilene tereftalato/alluminio/polietilene) in scatole di cartone.
Ogni scatola contiene 1 (30 mg o 40 mg) o 2 (10 mg) bustine.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Evitare il contatto con la pelle.

Xofluza granulato deve esser assunto/somministrato subito dopo la miscelazione con acqua potabile.

Preparazione della sospensione orale, 2 mg/mL (per i pazienti di peso < 9 kg)

La preparazione e la somministrazione devono essere effettuate da un operatore sanitario.

Per la preparazione e la somministrazione, è preferibile l'uso di un flacone di vetro (ad es. da 50 mL), un idoneo adattatore a pressione per il flacone e una siringa.

1. Per la dose da 2 mg/kg, utilizzare solo il granulato in bustina da 40 mg.
2. Picchiettare la bustina per accertarsi che il granulato sia su un lato della bustina.
3. Aprire la bustina e aggiungere il granulato nel flacone. Picchiettare la bustina per accertarsi che tutto il granulato sia stato rimosso.
4. Ricostituire il granulato con 18,5 mL di acqua potabile opportunamente misurati.
5. Non agitare il flacone.

6. Far ruotare delicatamente la sospensione per accertarsi che il granulato sia uniformemente sospeso.
7. Misurare il volume corretto di sospensione utilizzando una siringa per uso orale (somministrazione orale) o una siringa enterale (somministrazione enterale) e somministrarlo immediatamente. Deve essere somministrato 1 mL di sospensione per kg (di peso corporeo): per esempio, per un bambino di 8 kg di peso la dose è di 8 ml di sospensione. Eliminare la sospensione se non utilizzata entro 10 ore dalla ricostituzione.

Una volta preparata per la somministrazione e somministrato il volume corretto, la sospensione non può essere riutilizzata. La sospensione rimanente deve essere smaltita in conformità alla normativa locale vigente.

Preparazione del granulato (per i pazienti di peso ≥ 9 kg)

Preparazione e somministrazione effettuate dal paziente o dal caregiver

1. Picchiettare la bustina per accertarsi che il granulato sia su un lato della bustina. A seconda della dose possono essere necessarie due bustine (vedere tabella 1).
 - 1a. Per una dose da 20 mg, utilizzare due bustine da 10 mg come indicato di seguito. Prendere le bustine insieme.
 - 1b. Per una dose da 80 mg, utilizzare due bustine da 40 mg. Prendere le bustine separatamente. Seguire i passaggi 2-8 per prendere la prima bustina, quindi ripetere i passaggi 2-8 per prendere la seconda bustina.
2. Aprire le bustine e aggiungere il granulato in un piccolo bicchiere contenente una piccola quantità di acqua potabile (ossia, 1 cucchiaino, circa 15-20 mL).
3. Picchiettare le bustine per accertarsi che tutto il granulato sia stato rimosso.
4. Far ruotare delicatamente il bicchiere per 1 minuto o fino a completa dispersione del granulato.
5. Bere immediatamente.
6. Riempire il bicchiere con circa 15-20 mL di acqua potabile e farlo ruotare per raccogliere il granulato residuo.
7. Bere immediatamente.
8. Ripetere i passaggi 6 e 7 ancora una volta se nel bicchiere è ancora presente del granulato residuo.

Per maggiori dettagli sulla preparazione e la somministrazione di Xofluza granulato, consultare le Istruzioni per l'uso incluse nella scatola.

Controllare le istruzioni del produttore per le dimensioni del sondino.

Per la somministrazione attraverso sondini, prelevare il granulato miscelato con acqua con una siringa enterale. Lavare con 1 mL di acqua prima e dopo la somministrazione enterale.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1500/006

EU/1/20/1500/007

EU/1/20/1500/008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07 gennaio 2021

Data dell'ultimo rinnovo: 17 novembre 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xofluza 20 mg compresse rivestite con film
baloxavir marboxil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di baloxavir marboxil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni, consultare il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

2 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale
Assumere entrambe le compresse come singola dose

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale al riparo dall'umidità

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1500/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

xofluza 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xofluza 20 mg compresse rivestite con film
baloxavir marboxil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration GmbH

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xofluza 40 mg compresse rivestite con film
baloxavir marboxil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di baloxavir marboxil

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni, consultare il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

2 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso orale
Assumere entrambe le compresse come singola dose

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale al riparo dall'umidità

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1500/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

xofluza 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xofluza 40 mg compresse rivestite con film
baloxavir marboxil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di baloxavir marboxil

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni, consultare il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 compressa rivestita con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale al riparo dall'umidità

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1500/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

xofluza 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xofluza 40 mg compresse rivestite con film
baloxavir marboxil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration GmbH

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xofluza 80 mg compresse rivestite con film
baloxavir marboxil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di baloxavir marboxil

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni, consultare il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 compressa rivestita con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale al riparo dall'umidità

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1500/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

xofluza 80 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xofluza 80 mg compresse rivestite con film
baloxavir marboxil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration GmbH

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xofluza 2 mg/mL granulato per sospensione orale
baloxavir marboxil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 flacone contiene 40 mg di baloxavir marboxil.
Ogni mL di sospensione orale contiene 2 mg di baloxavir marboxil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche sodio e maltitolo.
Per maggiori informazioni, consultare il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Granulato per sospensione orale
1 flacone
Contiene anche: 1 misurino, 1 adattatore a pressione per il flacone e 2 siringhe per uso orale (3 mL e 10 mL).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale o enterale dopo ricostituzione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Evitare il contatto con la pelle.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare il flacone ben chiuso al riparo dall'umidità.

Dopo la ricostituzione: non agitare. Conservare a temperature non superiori a 30 °C e usare entro 10 ore.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Eliminare la sospensione orale se non viene somministrata entro 10 ore dalla ricostituzione.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1500/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

xofluza 2 mg/mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xofluza 2 mg/mL granulato per sospensione orale
baloxavir marboxil

2. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale ed enterale dopo ricostituzione.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.
Eliminare dopo (hh:mm)

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

Contiene 40 mg di baloxavir marboxil

6. ALTRO

Conservare il flacone ben chiuso al riparo dall'umidità.
Dopo la ricostituzione: non agitare. Conservare a temperature non superiori a 30 °C e usare entro
10 ore.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xofluza 10 mg granulato in bustina
baloxavir marboxil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina contiene 10 mg di baloxavir marboxil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche maltitolo.
Per maggiori informazioni, consultare il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Granulato in bustina
2 bustine

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Per uso orale o enterale dopo miscelazione con acqua

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Tenere il granulato (e il liquido dopo la miscelazione) lontano dalla pelle.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1500/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

xofluza 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Xofluza 10 mg granulato in bustina
baloxavir marboxil
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xofluza 30 mg granulato in bustina
baloxavir marboxil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina contiene 30 mg di baloxavir marboxil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche maltitolo.
Per maggiori informazioni, consultare il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Granulato in bustina
1 bustina

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Per uso orale o enterale dopo miscelazione con acqua

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Tenere il granulato (e il liquido dopo la miscelazione) lontano dalla pelle.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1500/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

xofluza 30 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Xofluza 30 mg granulato in bustina
baloxavir marboxil
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xofluza 40 mg granulato in bustina
baloxavir marboxil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina contiene 40 mg di baloxavir marboxil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche maltitolo.
Per maggiori informazioni, consultare il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Granulato in bustina
1 bustina

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale o enterale dopo miscelazione con acqua

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Tenere il granulato (e il liquido dopo la miscelazione) lontano dalla pelle.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1500/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

xofluza 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Xofluza 40 mg granulato in bustina
baloxavir marboxil
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Xofluza 20 mg compresse rivestite con film

Xofluza 40 mg compresse rivestite con film

baloxavir marboxil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Xofluza e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Xofluza
3. Come prendere Xofluza
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xofluza
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xofluza e a cosa serve

Cos'è Xofluza

Xofluza contiene baloxavir marboxil, un tipo di medicinale antivirale chiamato “inibitore dell'endonucleasi cap-dipendente”.

Xofluza viene usato per il trattamento e la prevenzione dell'influenza. Questo medicinale arresta la diffusione del virus dell'influenza nell'organismo e contribuisce a ridurre il tempo di risoluzione dei sintomi influenzali.

A cosa serve Xofluza

- Xofluza viene usato per trattare l'influenza nei pazienti di età pari o superiore a 3 settimane che presentano sintomi influenzali da meno di 48 ore.
- Xofluza viene usato per prevenire l'influenza in soggetti di età pari o superiore a 3 settimane che sono stati a stretto contatto con persone con influenza nota o sospetta.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Xofluza

Non prenda Xofluza

- se è allergico a baloxavir marboxil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Xofluza.

Prima infanzia e Bambini

Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore a 3 settimane. Gli effetti di Xofluza in questa fascia d'età sono infatti sconosciuti.

Altri medicinali e Xofluza

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda Xofluza con:

- lassativi, antiacidi o integratori orali contenenti ferro, zinco, selenio, calcio o magnesio. I suddetti medicinali possono ridurre l'effetto di Xofluza.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, come misura precauzionale è preferibile evitare di usare Xofluza. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Xofluza alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Xofluza contiene lattosio

Xofluza contiene lattosio (un tipo di zucchero). Se il medico le ha comunicato che soffre di un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo consulti prima di prendere questo medicinale.

Xofluza contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Xofluza

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

Quando prendere Xofluza

Per il trattamento dell'influenza, prenda una singola dose di Xofluza il prima possibile entro 48 ore dall'inizio dei sintomi influenzali.

Per la prevenzione dell'influenza, prenda una singola dose di Xofluza il prima possibile entro 48 ore dopo essere entrati in stretto contatto con una persona infetta.

Quanto Xofluza prendere

La dose di Xofluza dipende dal peso corporeo. Il medico o il farmacista le comunicherà quanto medicinale prendere.

Peso corporeo	Dose di Xofluza
< 20 kg	Fare riferimento al foglio illustrativo di Xofluza granulato per sospensione orale
Da $\geq$ 20 kg a < 80 kg	Dose singola da 40 mg sotto forma di - 2 compresse da 20 mg
80 kg o più	Dose singola da 80 mg sotto forma di - 2 compresse da 40 mg

Xofluza può essere assunto in corrispondenza o lontano dai pasti. Assuma tutte le compresse con un po' d'acqua.

Se prende più Xofluza di quanto deve

Se prende accidentalmente più medicinale di quanto deve, chiedi consiglio al medico o al farmacista.

Se dimentica di prendere Xofluza

Se dimentica di prendere una parte o tutta la dose, la assuma il prima possibile.

Per il trattamento dell'influenza, Xofluza deve essere assunto entro 48 ore dall'inizio dei sintomi influenzali.

Per la prevenzione dell'influenza, Xofluza deve essere assunto entro 48 ore dopo essere entrati in stretto contatto con un soggetto con influenza nota o sospetta.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Adulti, adolescenti e bambini

Si rivolga subito a un medico se manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati gravi:

- grave reazione allergica (anafilassi), con segni quali gonfiore a carico del viso o della pelle, eruzioni cutanee pruriginose, bassa pressione arteriosa e difficoltà respiratorie.

La frequenza di questi effetti indesiderati non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Altri possibili effetti indesiderati:

I seguenti effetti indesiderati sono **comuni** (possono interessare fino a 1 paziente su 10):

- diarrea e vomito

Il seguente effetto indesiderato è **non comune** (può interessare fino a 1 paziente su 100):

- eruzione cutanea pruriginosa

Il seguente effetto indesiderato ha una frequenza **non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- colite ischemica (infiammazione del colon dovuta a flusso sanguigno ridotto)

Bambini (età compresa tra 3 settimane e 12 anni)

I seguenti effetti indesiderati sono **comuni** (può interessare fino a 1 paziente su 10):

- diarrea, eruzione cutanea e vomito.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xofluza

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo 'EXP/Scad.'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non necessita di particolari condizioni di temperatura per la conservazione.

Conservare nella confezione originale al riparo dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xofluza

- Il principio attivo è baloxavir marboxil.
- Ogni compressa rivestita con film da 20 mg contiene 20 mg di baloxavir marboxil. Ogni compressa rivestita con film da 40 mg contiene 40 mg di baloxavir marboxil.
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 'Xofluza contiene lattosio'), croscarmellosa sodica (E468), (vedere paragrafo 2 'Xofluza contiene sodio'), povidone (K25), cellulosa microcristallina (E460), sodio stearil fumarato nel nucleo della compressa e ipromellosa (E464), talco (E553b) e titanio diossido (E171) nel film di rivestimento.

Descrizione dell'aspetto di Xofluza e contenuto della confezione

Le compresse di Xofluza da 20 mg sono di colore da bianco a giallo chiaro, di forma oblunga, rivestite con film e con impresso "Ⓢ 772" su un lato e "20" sull'altro.

Xofluza 20 mg compresse rivestite con film è disponibile in blister da 2 compresse.

Le compresse di Xofluza da 40 mg sono di colore da bianco a giallo chiaro, di forma oblunga, rivestite con film e con impresso "BXM40" su un lato.

Xofluza 40 mg compresse rivestite con film è disponibile in blister da 2 compresse.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Germania

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 544 44

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Irlanda, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.

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

Tel.: +421 - 2 52638201

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu/>.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Xofluza 40 mg compresse rivestite con film
Xofluza 80 mg compresse rivestite con film
baloxavir marboxil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Xofluza e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Xofluza
3. Come prendere Xofluza
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xofluza
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xofluza e a cosa serve

Cos'è Xofluza

Xofluza contiene baloxavir marboxil, un tipo di medicinale antivirale chiamato “inibitore dell'endonucleasi cap-dipendente”.

Xofluza viene usato per il trattamento e la prevenzione dell'influenza. Questo medicinale arresta la diffusione del virus dell'influenza nell'organismo e contribuisce a ridurre il tempo di risoluzione dei sintomi influenzali.

A cosa serve Xofluza

- Xofluza viene usato per trattare l'influenza nei pazienti di età pari o superiore a 3 settimane che presentano sintomi influenzali da meno di 48 ore.
- Xofluza viene usato per prevenire l'influenza nei soggetti di età pari o superiore a 3 settimane che sono stati a stretto contatto con persone con influenza nota o sospetta.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Xofluza

Non prenda Xofluza

- se è allergico a baloxavir marboxil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Xofluza.

Prima infanzia e Bambini

Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore a 3 settimane. Gli effetti di Xofluza in questa fascia d'età sono infatti sconosciuti.

Altri medicinali e Xofluza

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda Xofluza con:

- lassativi, antiacidi o integratori orali contenenti ferro, zinco, selenio, calcio o magnesio. I suddetti medicinali possono ridurre l'effetto di Xofluza.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, come misura precauzionale è preferibile evitare di usare Xofluza. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Xofluza alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Xofluza contiene lattosio

Xofluza contiene lattosio (un tipo di zuccheri). Se il medico le ha comunicato che soffre di un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo consulti prima di prendere questo medicinale.

Xofluza contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Xofluza

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

Quando prendere Xofluza

Per il trattamento dell'influenza, prenda una singola dose di Xofluza il prima possibile entro 48 ore dall'inizio dei sintomi influenzali.

Per la prevenzione dell'influenza, prenda una singola dose di Xofluza il prima possibile entro 48 ore dopo essere entrati in stretto contatto con una persona infetta.

Quanto Xofluza prendere

La dose di Xofluza dipende dal peso corporeo. Il medico o il farmacista le comunicherà quanto medicinale prendere.

Peso corporeo	Dose di Xofluza
< 20 kg	Fare riferimento al foglio illustrativo di Xofluza granulato per sospensione orale
Da $\geq$ 20 kg a 80 kg	Dose singola da 40 mg sotto forma di - 1 compressa da 40 mg
80 kg o più	Dose singola da 80 mg sotto forma di - 1 compressa da 80 mg

Xofluza può essere assunto in corrispondenza o lontano dai pasti. Assuma tutte le compresse con un po' d'acqua.

Se prende più Xofluza di quanto deve

Se prende accidentalmente più medicinale di quanto deve, chiedi consiglio al medico o al farmacista.

Se dimentica di prendere Xofluza

Se dimentica di prendere la dose, la assuma il prima possibile.

Per il trattamento dell'influenza, Xofluza deve essere assunto entro 48 ore dall'inizio dei sintomi influenzali.

Per la prevenzione dell'influenza, Xofluza deve essere assunto entro 48 ore dopo essere entrati in stretto contatto con un soggetto con influenza nota o sospetta.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Adulti, adolescenti e bambini

Si rivolga subito a un medico se manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati gravi:

- grave reazione allergica (anafilassi), con segni quali gonfiore a carico del viso o della pelle, eruzioni cutanee pruriginose, bassa pressione arteriosa e difficoltà respiratorie

La frequenza di questi effetti indesiderati non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Altri possibili effetti indesiderati:

I seguenti effetti indesiderati sono **comuni** (possono interessare fino a 1 paziente su 10):

- diarrea e vomito

Il seguente effetto indesiderato è **non comune** (può interessare fino a 1 paziente su 100):

- eruzione cutanea pruriginosa

Il seguente effetto indesiderato ha una frequenza **non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- colite ischemica (infiammazione del colon dovuta a flusso sanguigno ridotto)

Bambini (età compresa tra 3 settimane e 12 anni)

I seguenti effetti indesiderati sono **comuni** (può interessare fino a 1 paziente su 10):

- Diarrea, eruzione cutanea e vomito.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xofluza

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo 'EXP/Scad.'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non necessita di particolari condizioni di temperatura per la conservazione.

Conservare nella confezione originale al riparo dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xofluza

- Il principio attivo è baloxavir marboxil.
- Ogni compressa rivestita con film da 40 mg contiene 40 mg di baloxavir marboxil. Ogni compressa rivestita con film da 80 mg contiene 80 mg di baloxavir marboxil.
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 'Xofluza contiene lattosio'), croscarmellosa sodica (E468), vedere paragrafo 2 'Xofluza contiene sodio', povidone (K25), cellulosa microcristallina (E460), sodio stearil fumarato nel nucleo della compressa e ipromellosa (E464), talco (E553b) e titanio diossido (E171) nel film di rivestimento.

Descrizione dell'aspetto di Xofluza e contenuto della confezione

Le compresse di Xofluza da 40 mg sono di colore da bianco a giallo chiaro, di forma oblunga, rivestite con film e con impresso "BXM40" su un lato.

Xofluza 40 mg compresse rivestite con film è disponibile in blister da 1 compressa.

Le compresse di Xofluza da 80 mg sono di colore da bianco a giallo chiaro, di forma oblunga, rivestite con film e con impresso "BXM80" su un lato.

Xofluza 80 mg compresse rivestite con film è disponibile in blister da 1 compressa.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Francia

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel.: + 385 1 47 22 333

Irlanda, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel.: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel.: +39 - 039 2471

România

Roche România S.R.L.

Tel.: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel.: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel.: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel.: +46 (0) 8 726 1200

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu/>.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Xofluza 2 mg/mL granulato per sospensione orale baloxavir marboxil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Le informazioni contenute in questo foglio sono destinate a lei o a una persona di cui si prende cura, anche se nel foglio il termine “lei” viene usato solo in riferimento al paziente.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Xofluza e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Xofluza
3. Come prendere Xofluza
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xofluza
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xofluza e a cosa serve

Cos'è Xofluza

Xofluza contiene baloxavir marboxil, un medicinale antivirale chiamato “inibitore dell’endonucleasi cap-dipendente”.

Xofluza viene usato per il trattamento e la prevenzione dell’influenza. Questo medicinale blocca la diffusione del virus dell’influenza nell’organismo e contribuisce a ridurre il tempo necessario alla risoluzione dei sintomi.

A cosa serve Xofluza

- Xofluza viene usato per trattare l’influenza nei pazienti di età uguale o superiore a 3 settimane che presentano sintomi influenzali da meno di 48 ore.
- Xofluza viene usato per prevenire l’influenza nei soggetti di età uguale o superiore a 3 settimane che sono stati a stretto contatto con persone con influenza nota o sospetta.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Xofluza

Non prenda Xofluza

- se è allergico a baloxavir marboxil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Xofluza.

Bambini e prima infanzia

Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore a 3 settimane. Gli effetti di Xofluza in questa fascia d'età sono sconosciuti.

Altri medicinali e Xofluza

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda Xofluza con:

- lassativi, antiacidi o integratori orali contenenti ferro, zinco, selenio, calcio o magnesio.

I suddetti medicinali possono ridurre l'effetto di Xofluza.

Gravidanza e allattamento

Se lei è incinta, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, come misura precauzionale è preferibile evitare di usare Xofluza. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Xofluza alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Xofluza contiene sodio

Questo medicinale contiene 23,6 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) in ogni 20 mL di sospensione orale. Questo equivale all'1,2% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta.

Xofluza contiene maltitolo

Questo medicinale contiene 700 mg di maltitolo in ogni 20 mL di sospensione orale. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Xofluza

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

Eviti il contatto con la pelle.

Quando prendere Xofluza

Per il trattamento dell'influenza, prenda una singola dose di Xofluza il prima possibile entro 48 ore dall'inizio dei sintomi influenzali.

Per la prevenzione dell'influenza, prenda una singola dose di Xofluza il prima possibile entro 48 ore dopo il contatto con una persona infetta.

Quanto Xofluza prendere

La dose di Xofluza dipende dal peso corporeo. Il medico o il farmacista le comunicheranno la quantità di medicinale che lei deve prendere.

Peso corporeo del paziente	Volume della sospensione orale dopo ricostituzione
Fino a 20 kg	1 mL per kg (di peso corporeo)
Da 20 kg fino a < 80 Kg	20 mL (da un flacone)
80 kg o più	40 mL (da due flaconi)

Xofluza può essere assunto sia in corrispondenza che lontano dai pasti (ad esempio a stomaco vuoto o dopo aver mangiato).

Il granulato per sospensione orale e la sospensione orale non devono mescolati con il cibo. Qualsiasi miscelazione al di fuori delle raccomandazioni è responsabilità dell'operatore sanitario o dell'utilizzatore.

Xofluza può essere somministrato tramite un sondino. Segua le istruzioni del medico e/o del farmacista per somministrare Xofluza tramite un sondino.

Se prende più Xofluza di quanto deve

Se prende accidentalmente più medicinale di quanto deve, chiedi consiglio al medico o al farmacista.

Se dimentica di prendere Xofluza

Se dimentica di prendere una parte o tutta la dose, la assuma il prima possibile. Se la sospensione è già ricostituita, assumi la dose entro 10 ore dalla ricostituzione della stessa.

Per il trattamento dell'influenza, Xofluza deve essere assunto entro 48 ore dall'inizio dei sintomi influenzali.

Per la prevenzione dell'influenza, Xofluza deve essere assunto entro 48 ore a seguito di stretto contatto con un soggetto con influenza nota o sospetta.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Adulti, adolescenti e bambini

Si rivolga subito a un medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi:

- Grave reazione allergica (anafilassi), con segni quali gonfiore a carico del viso o della pelle, eruzioni cutanee pruriginose, bassa pressione arteriosa e difficoltà respiratorie.

La frequenza di questi effetti indesiderati non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Altri possibili effetti indesiderati:

I seguenti effetti indesiderati sono **comuni** (possono interessare fino a 1 paziente su 10):

- diarrea e vomito

Il seguente effetto indesiderato è **non comune** (può interessare fino a 1 paziente su 100):

- Eruzione cutanea pruriginosa

Il seguente effetto indesiderato ha una frequenza **non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- colite ischemica (infiammazione del colon dovuta a flusso sanguigno ridotto)

Bambini (età compresa tra 3 settimane e 12 anni)

I seguenti effetti indesiderati sono **comuni** (possono interessare fino a 1 paziente su 10):

- Diarrea, eruzione cutanea e vomito

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xofluza

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Prima della ricostituzione: conservi il flacone ben chiuso al riparo dall’umidità.

Dopo la ricostituzione: conservare a temperature non superiori a 30 °C e usare entro 10 ore.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xofluza

- Il principio attivo è baloxavir marboxil.
- Ogni flacone di granulato per sospensione orale contiene 40 mg di baloxavir marboxil.
- Gli altri componenti sono silice colloidale anidra (E551), ipromellosa (E464), maltitolo ([E965], vedere paragrafo 2 “Xofluza contiene maltitolo”), mannitolo (E421), povidone (K25) (E1201), sodio cloruro (vedere paragrafo 2 “Xofluza contiene sodio”), aroma di fragola (incluso il propilen glicole), sucralosio (E955) e talco (E553b).

Descrizione dell'aspetto di Xofluza e contenuto della confezione

- Il granulato di Xofluza è di colore da bianco a giallo chiaro.
- Xofluza 2 mg/mL granulato per sospensione orale viene fornito in un flacone ambrato con tappo a vite antimanomissione a prova di bambino, di colore bianco. Il flacone contiene 40 mg di granulato da miscelare con 20 mL di acqua potabile.
- Ogni scatola contiene 1 flacone, 1 adattatore a pressione per il flacone (per facilitare l'introduzione della sospensione orale di Xofluza ricostituita nella siringa), 1 misurino (per misurare 20 mL di acqua potabile), 1 siringa per uso orale da 3 mL e 1 siringa per uso orale da 10 mL (per somministrare la quantità corretta di medicinale per bocca). Su ogni siringa per uso orale sono riportate delle tacche indicanti i millilitri (mL) (vedere immagini nelle *Istruzioni per l'uso*).

Per maggiori dettagli su come preparare la sospensione orale e come misurare e assumere o somministrare il medicinale, leggere le *Istruzioni per l'uso*.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eesti

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

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

Francia

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Irlanda, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Österreich

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

Polska

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

Portogallo

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a

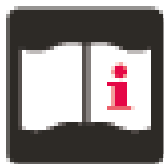
Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu/>.

Istruzioni per l'uso (IFU)

Xofluza 2 mg/mL granulato per sospensione orale

baloxavir marboxil



Legga interamente queste Istruzioni per l'uso prima di miscelare (ricostituire) e/o somministrare Xofluza.

Chieda al medico e/o al farmacista di mostrarle come usare Xofluza.

Le informazioni contenute in queste istruzioni sono destinate a lei o a una persona di cui si prende cura, anche se nelle istruzioni il termine "lei" viene usato solo in riferimento al paziente.

Conservazione

- Dopo ricostituzione: Conservi il flacone ben chiuso al riparo dall'umidità.
- Dopo la ricostituzione: conservare a temperature non superiori a 30 °C e usare entro 10 ore.
- Se Xofluza è stato esposto a temperature superiori a quelle raccomandate, deve essere gettato (vedere *passaggio 15*).
- Conservi sempre Xofluza fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Informazioni importanti

- Si lavi le mani prima e dopo l'uso di Xofluza.
- Se la sospensione di Xofluza viene a contatto con la pelle o con delle superfici, lavare con acqua e sapone.
- Prima dell'uso controlli la data di scadenza e se il prodotto è danneggiato.
- Se ha ricevuto Xofluza come sospensione, controlli l'orario di miscelazione e lo utilizzi immediatamente o entro 10 ore dalla miscelazione.
- Xofluza può essere somministrato tramite un sondino. Segua le istruzioni del medico o del farmacista per somministrare Xofluza tramite un sondino.
- × **Non** agitare Xofluza.

Somministrazione di Xofluza

- La somministrazione di Xofluza varia a seconda del peso del paziente.
- Consulto la tabella riportata nel *passaggio 17* per la dose corretta.
- Se ha ancora dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.
- La sospensione orale di Xofluza viene assunta come singola dose in somministrazione unica.
- **Somministri Xofluza subito dopo la miscelazione.**
- Se non è possibile usarlo subito, lo utilizzi entro 10 ore dalla miscelazione.
- Eventuali residui inutilizzati devono essere gettati dopo la somministrazione.
- × **Non** riutilizzare la sospensione orale di Xofluza per un'altra persona.

FASE 1: PRIMA DI INIZIARE

Controllare il medicinale

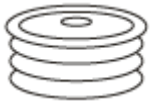
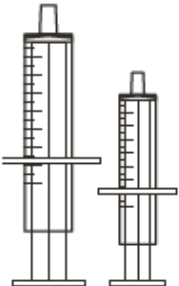
1. Controlli se Xofluza è già stato miscelato dal farmacista.
2. Prima dell'uso controlli la data di scadenza e se il prodotto è danneggiato.

Condizioni di conservazione

- Granulato per sospensione orale:
 - × Conservare nel contenitore originale. Conservi il flacone ben chiuso al riparo dall'umidità.
- Sospensione orale ricostituita:

- Usare subito dopo la ricostituzione con acqua potabile. Se non è possibile usarlo subito, il prodotto ricostituito può essere conservato fino a 10 ore (a temperature non superiori a 30 °C).
- Tenga sempre Xofluza fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Controllare il contenuto della scatola

	1 flacone di Xofluza
	1 misurino
	1 adattatore a pressione per il flacone
	2 siringhe per uso orale: 3 mL e 10 mL

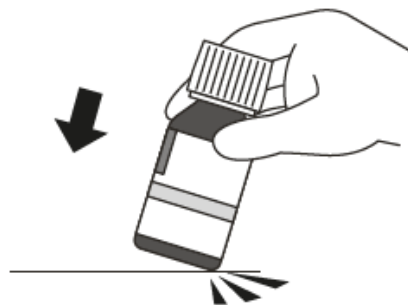
× **Non** usare in caso di smarrimento o danni ai materiali in dotazione.

FASE 2: PREPARAZIONE DI XOFLUZA

3. Se il medicinale è stato miscelato dal farmacista e il flacone contiene un liquido, passi alla FASE 3: SOMMINISTRAZIONE. In caso contrario, prosegua nella lettura.
4. Si lavi le mani prima e dopo l'uso di Xofluza.

Ridistribuire il granulato e aprire il flacone

5. Picchietti delicatamente il fondo del flacone su una superficie dura per ridistribuire il granulato di Xofluza.



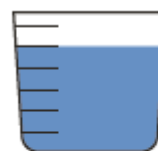
6. Per aprire il flacone, prema verso il basso e sviti il tappo nella direzione indicata dalla freccia.
- Conservi il tappo che le servirà successivamente per far ruotare la sospensione.



Aggiungere al granulato 20 mL di acqua potabile

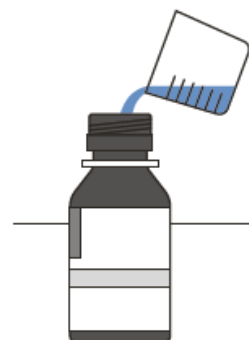
× **Non** aggiungere acqua se il flacone contiene una sospensione e il medicinale è già stato miscelato dal farmacista.

7. Sciacqui il misurino (in dotazione) prima dell'uso.
8. Versi 20 mL di acqua potabile a temperatura ambiente nel misurino. Controlli che il misurino contenga esattamente 20 mL.



20 ml

9. Versi l'acqua nel flacone.

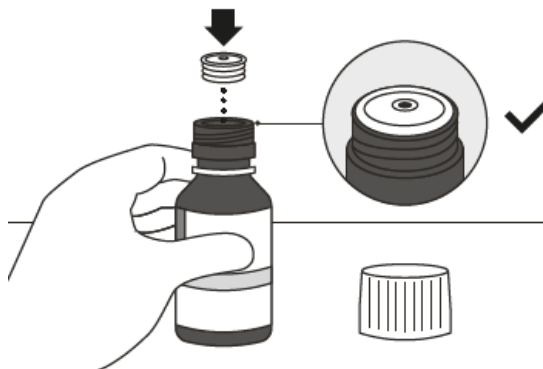


× **Non** usare alimenti o liquidi diversi dall'acqua potabile per miscelare la sospensione orale di Xofluza.

Inserire l'adattatore per il flacone

10. Tenga il flacone sul tavolo con una mano.

11. Inserisca l'adattatore per il flacone nell'apertura e lo spinga verso il basso.
- L'adattatore per il flacone deve aderire completamente al bordo del flacone.

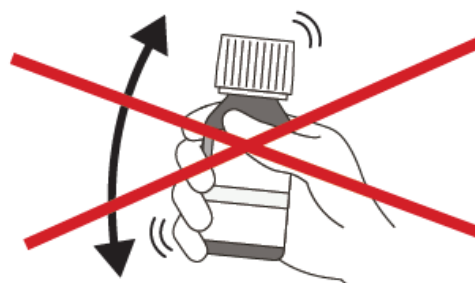


12. Riavviti saldamente il tappo al flacone.

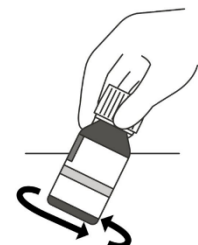


Non agitare il flacone.

L'agitazione determina la formazione di schiuma e può causare la somministrazione di una dose errata.



13. Afferrì il flacone dal tappo e lo faccia ruotare lentamente per 1 minuto.



14. Conservi Xofluza a temperatura ambiente (a temperature non superiori a 30 °C) e lo utilizzi subito dopo la miscelazione. Se non è possibile usarlo subito, lo utilizzi entro 10 ore dalla miscelazione.

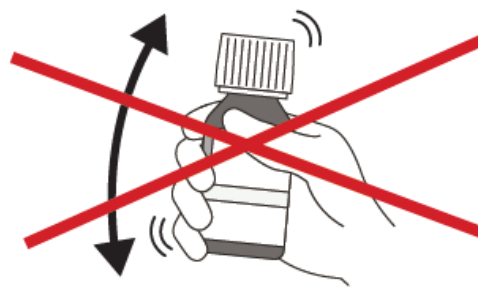
FASE 3: SOMMINISTRAZIONE DI XOFLUZA

15. Si accerti che Xofluza sia stato conservato a temperatura ambiente (a temperature non superiori a 30 °C) e che sia stato miscelato nelle ultime 10 ore. In caso contrario, non lo utilizzi e contatti il medico o il farmacista.

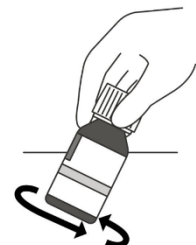


Non agitare il flacone.

L'agitazione determina la formazione di schiuma e può causare la somministrazione di una dose errata.



16. Afferri il flacone dal tappo e lo faccia ruotare lentamente per 1 minuto.



Scegliere la siringa per uso orale

17. Usi il volume della dose che le è stato indicato dal medico o dal farmacista o scelga il volume della dose in base al peso corporeo (vedere tabella di seguito). Se non è sicuro del volume da usare, contatti il medico/farmacista.

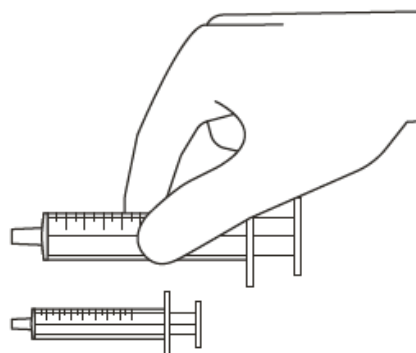
Peso corporeo del paziente	Volume della sospensione orale
Fino a 20 kg	1 mL per kg di peso corporeo
20 kg fino a < 80 Kg	20 mL (da un flacone)
80 kg o più	40 mL (da due flaconi)

Per esempio: per un bambino di 12 kg, la dose è di 12 mL di sospensione orale di Xofluza.

18. Scegli la siringa per uso orale in base al volume della dose.

- Se la dose è superiore a 10 mL, dovrà prelevare il medicinale dal flacone due volte, usando la siringa più grande.
- Se il secondo prelievo è inferiore a 3 mL, usi la siringa più piccola per effettuare il prelievo dal flacone.

Se non è sicuro della siringa per uso orale da usare, contatti il medico o il farmacista.



Per esempio: per una dose completa di 12 mL, prelevi 10 mL con la siringa più grande e successivamente 2 mL con la siringa più piccola.

× **Non** riempire eccessivamente le siringhe sforando la scala graduata. Per effettuare più somministrazioni, usi la stessa siringa due volte o due siringhe.

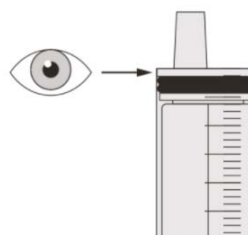
Aprire il flacone

19. Per aprire il flacone, prema verso il basso e sviti il tappo nella direzione indicata dalla freccia.
- Conservi il tappo per chiudere il flacone dopo l'uso.

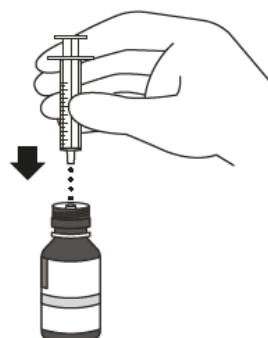


Inserire la siringa

20. Prema lo stantuffo della siringa per uso orale fino in fondo per eliminare l'aria.



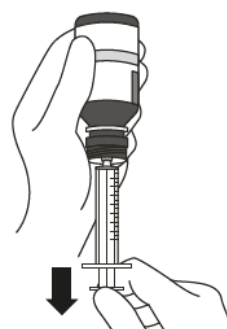
21. Tenga il flacone sul tavolo e inserisca la punta della siringa nell'adattatore per il flacone.



Prelevare la sospensione

22. Per riempire la siringa, capovolga attentamente il flacone e la siringa.

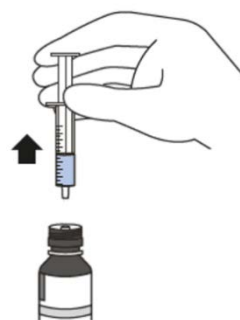
23. Tenendo la siringa saldamente inserita nell'adattatore per il flacone, ritragga lentamente lo stantuffo per prelevare la quantità necessaria di sospensione, fino a quando l'estremità superiore dello stantuffo non sarà allineata alla tacca graduata corrispondente della siringa.



Rimuovere la siringa

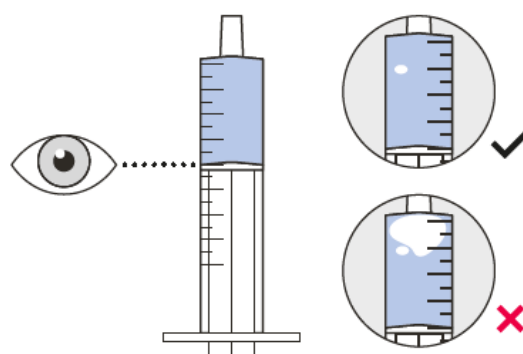
24. Tenga lo stantuffo in posizione (per evitare che si sposti) e giri il flacone e la siringa in posizione verticale sul tavolo.

25. Rimuova la siringa per uso orale dall'adattatore per il flacone.



Verificare il volume contenuto all'interno della siringa

26. Con la punta della siringa rivolta verso l'alto, controlla:
- Di aver prelevato il volume corretto.
 - Che non siano presenti grosse bolle.



N.B.: se non ha prelevato il volume corretto o se all'interno sono presenti grosse bolle, inserisca nuovamente la siringa nell'adattatore per il flacone, faccia rifluire il medicinale nel flacone e lo prelevi una seconda volta (iniziando dal *passaggio 22*).

× **Non** riempire eccessivamente le siringhe sforando la scala graduata. Per effettuare più somministrazioni, usi la stessa siringa due volte o due siringhe.

FASE 4: SOMMINISTRAZIONE DELLA DOSE



Non somministrare Xofluza direttamente in gola o troppo rapidamente per evitare il soffocamento.

27. Mantenere la posizione con la schiena dritta per evitare di soffocare a causa della sospensione.

28. Inserisca la siringa per uso orale in bocca con la punta lungo una delle guance.



29. Prema lentamente lo stantuffo fino in fondo. Si accerti che il medicinale venga deglutito.

N.B.: quando la dose completa richiede più prelievi, ripeta l'operazione iniziando dal *passaggio 20*.

FASE 5: DOPO LA SOMMINISTRAZIONE

30. Dopo aver somministrato il medicinale, è possibile bere un po' d'acqua.



31. Chiuda il flacone contenente la sospensione residua di Xofluza e lo porti in farmacia o presso un centro di raccolta locale

Elimini la o le siringhe per uso orale in conformità alla normativa locale vigente.



32. Si lavi le mani.

- × **Non** gettare alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Tutti i medicinali non utilizzati e i rifiuti derivati da tali medicinali devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.
- × **Non** riutilizzare la sospensione orale di Xofluza per un'altra persona.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Xofluza 10 mg granulato in bustina

Xofluza 30 mg granulato in bustina

Xofluza 40 mg granulato in bustina

baloxavir marboxil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Le informazioni contenute in questo foglio sono destinate a lei o a una persona di cui si prende cura, anche se nel foglio il termine “lei” viene usato solo in riferimento al paziente.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Xofluza e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Xofluza
3. Come prendere Xofluza
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xofluza
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xofluza e a cosa serve

Cos'è Xofluza

Xofluza contiene il principio attivo baloxavir marboxil, un medicinale antivirale chiamato “inibitore dell'endonucleasi cap-dipendente”.

Xofluza viene usato per il trattamento e la prevenzione dell'influenza. Questo medicinale blocca la diffusione del virus dell'influenza nell'organismo e contribuisce a ridurre il tempo necessario alla risoluzione dei sintomi.

A cosa serve Xofluza

Xofluza viene usato nei pazienti di età uguale o superiore a 3 settimane. Viene usato per:

- trattare l'influenza nei pazienti che presentano sintomi influenzali da meno di 48 ore;
- prevenire l'influenza nei soggetti che sono stati a stretto contatto con persone affette da influenza o a rischio di contrarre l'influenza.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Xofluza

Non prenda Xofluza

- se è allergico a baloxavir marboxil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Xofluza.

Bambini e prima infanzia

Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore a 3 settimane. Gli effetti di Xofluza in questa fascia d'età sono sconosciuti.

Altri medicinali e Xofluza

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda Xofluza con:

- lassativi
- antiacidi
- integratori orali contenenti ferro, zinco, selenio, calcio o magnesio.

I suddetti medicinali possono ridurre l'effetto di Xofluza.

Gravidanza e allattamento

Se lei è incinta, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, come misura precauzionale è preferibile evitare di usare Xofluza. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Xofluza alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Xofluza contiene sodio

Questo medicinale contiene sodio (sale)

- Ogni bustina di Xofluza granulato da 10 mg e 30 mg contiene meno di 23 mg di sodio (componente principale del sale da cucina), cioè è essenzialmente “senza sodio”.
- Xofluza granulato in bustina da 40 mg contiene 23,6 mg di sodio (componente principale del sale da cucina). Questo equivale all'1,2 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta.

Xofluza contiene maltitolo

Questo medicinale contiene maltitolo:

- Xofluza 10 mg granulato in bustina contiene 175 mg di maltitolo
- Xofluza 30 mg granulato in bustina contiene 525 mg di maltitolo
- Xofluza 40 mg granulato in bustina contiene 700 mg di maltitolo

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Xofluza

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

Tenga il granulato (e il liquido dopo la miscelazione) lontano dalla pelle.

Quando prendere Xofluza

Per il trattamento dell'influenza, prenda una singola dose di Xofluza il prima possibile entro 48 ore dall'inizio dei sintomi influenzali.

Per la prevenzione dell'influenza, prenda una singola dose di Xofluza il prima possibile entro 48 ore dopo il contatto con una persona infetta.

Per informazioni su come assumere questo medicinale, leggere il paragrafo "Istruzioni per l'uso".

Quanto Xofluza prendere

La dose di Xofluza dipende dal peso corporeo. Il medico o il farmacista le comunicheranno la quantità di medicinale che lei deve prendere.

Peso corporeo del paziente	Dose di Xofluza
Meno di 9 kg	2 mg/kg ^a
Da 9 kg a meno di 15 kg	20 mg (due bustine da 10 mg)
Da 15 kg a meno di 20 kg	30 mg
Da 20 kg a meno di 80 kg	40 mg
Da 80 kg in su	80 mg (due bustine da 40 mg)

^aLa preparazione e la somministrazione di questa dose devono essere effettuate da un operatore sanitario.

Xofluza può essere assunto sia in corrispondenza che lontano dai pasti (ad esempio a stomaco vuoto o dopo aver mangiato). Il granulato o il granulato in acqua non devono essere mescolati con il cibo. Qualsiasi miscelazione al di fuori delle raccomandazioni è responsabilità dell'operatore sanitario o dell'utilizzatore.

Xofluza può essere somministrato tramite un sondino. Segua le istruzioni del medico o del farmacista per somministrare Xofluza tramite un sondino.

Se prende più Xofluza di quanto deve

Se prende accidentalmente più medicinale di quanto deve, chiedi consiglio al medico o al farmacista.

Se dimentica di prendere Xofluza

Se dimentica di prendere una parte o tutta la dose, la assuma il prima possibile.

- Per il trattamento dell'influenza: assumere la dose entro 48 ore dall'inizio dei sintomi influenzali.
- Per la prevenzione dell'influenza: assumere la dose entro 48 ore dopo essere entrati in stretto contatto con una persona potenzialmente infetta.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati negli adulti, adolescenti e bambini

Effetti indesiderati gravi

Si rivolga subito a un medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi perché potrebbe avere bisogno di un trattamento medico urgente in quanto potrebbero essere segni di una reazione allergica (anafilassi) severa:

- gonfiore a carico del viso o della pelle
- eruzioni cutanee pruriginose
- bassa pressione arteriosa
- difficoltà respiratorie.

La frequenza di questi effetti indesiderati non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Altri possibili effetti indesiderati:

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- diarrea
- vomito

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- esantema pruriginoso

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- colite ischemica (infiammazione del colon dovuta a flusso sanguigno ridotto)

Effetti indesiderati nei bambini di età compresa tra 3 settimane e meno di 12 anni

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- diarrea
- eruzione cutanea
- vomito

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il **sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xofluza

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla bustina dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xofluza

- Il principio attivo è baloxavir marboxil.
- Ogni bustina contiene 10 mg, 30 mg o 40 mg di baloxavir marboxil.
- Gli altri componenti sono silice colloidale anidra (E551), ipromellosa (E464), maltitolo ([E965] [vedere paragrafo 2 “Xofluza contiene maltitolo”]), mannitolo (E421), povidone (K25) (E1201), sodio cloruro (vedere paragrafo 2 “Xofluza contiene sodio”), aroma di fragola (incluso il propilen glicole), sucralosio (E955) e talco (E553b).

Descrizione dell’aspetto di Xofluza e contenuto della confezione

- Il granulato di Xofluza è di colore da bianco a giallo chiaro.
- Xofluza 10 mg, 30 mg o 40 mg granulato viene fornito in bustine di foglio laminato (polietilene tereftalato/alluminio/polietilene).
- Ogni scatola contiene 1 (30 mg o 40 mg) o 2 (10 mg) bustine.

Per informazioni dettagliate su come preparare il granulato per la somministrazione e su come assumere o somministrare il medicinale, leggere di seguito il paragrafo “Istruzioni per l’uso”.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 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, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Magyarország

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

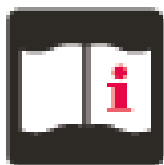
Istruzioni per l'uso (IFU)

Xofluza 10 mg granulato in bustina

Xofluza 30 mg granulato in bustina

Xofluza 40 mg granulato in bustina

baloxavir marboxil



Legga interamente queste Istruzioni per l'uso e il foglio informativo precedente prima di preparare e assumere o somministrare Xofluza.

- Chieda al medico e/o al farmacista di mostrarle come usare Xofluza.
- Le informazioni contenute in queste istruzioni per l'uso sono destinate a lei o a una persona di cui si prende cura, anche se nelle istruzioni il termine "lei" viene usato solo in riferimento al paziente.

Conservazione

- Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione
- Conservi sempre Xofluza fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Informazioni importanti che deve sapere prima di preparare e assumere/somministrare Xofluza

- Tenga il granulato (e il liquido dopo la miscelazione) lontano dalla pelle.
- Si lavi le mani prima e dopo l'uso di Xofluza.
- Prima dell'uso controlli la data di scadenza e se il prodotto è danneggiato. Non utilizzare se scaduto o danneggiato.

Assumere o somministrare Xofluza

- La dose di Xofluza varia a seconda del peso del paziente. Consulti la tabella riportata di seguito. Se ha ancora dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.

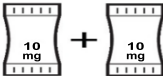
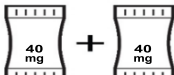
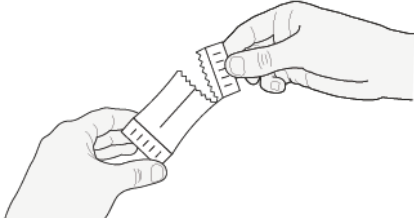
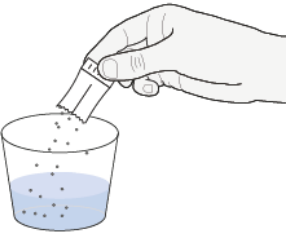
Peso corporeo del paziente	Dose di Xofluza
Meno di 9 kg	2 mg/kg ^a
Da 9 kg a meno di 15 kg	20 mg (due bustine da 10 mg)
Da 15 kg a meno di 20 kg	30 mg
Da 20 kg a meno di 80 kg	40 mg
Da 80 kg in su	80 mg (due bustine da 40 mg)

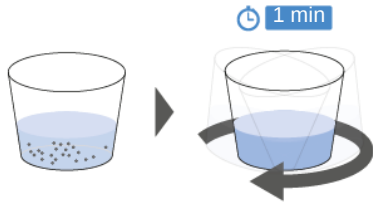
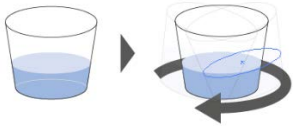
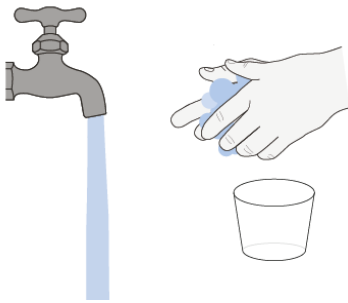
^aLa preparazione e la somministrazione di questa dose devono essere effettuate da un operatore sanitario.

- Xofluza viene assunto come singola dose in somministrazione unica.
- Deve miscelare Xofluza con 1 cucchiaino circa (approssimativamente 15-20 mL) di acqua potabile.
- Prenda Xofluza subito dopo la miscelazione.
- Xofluza può essere somministrato tramite un sondino. Segua le istruzioni del medico o del farmacista per somministrare Xofluza tramite un sondino.

Preparazione per la somministrazione di Xofluza

La preparazione e la somministrazione per i pazienti di peso corporeo < 9 kg devono essere effettuate da un operatore sanitario.

Fase 1. Lavarsi le mani.	
Fase 2. Controlli la dose (faccia riferimento alla tabella precedentemente riportata). • Conti il numero di bustine necessarie per la dose. • Per una dose da 20 mg, usi 2 bustine da 10 mg. Prenda entrambe le bustine insieme, come indicato di seguito. • Per una dose da 80 mg, usi 2 bustine da 40 mg. Prenda le bustine <u>separatamente</u>. Segua i passaggi 3-9 per prendere la prima bustina; quindi, ripeta i passaggi 3-9 per prendere la seconda bustina.	Dose da 20 mg  Dose da 30 mg  Dose da 40 mg  Dose da 80 mg 
Fase 3. Si procuri i materiali necessari. Avrà bisogno di quanto segue: • Il numero di bustine per la sua dose • Un cucchiaino • Un piccolo bicchiere pulito contenente un cucchiaino (15-20 mL) di acqua potabile.	
Fase 4. Picchietti le bustine per accertarsi che il granulato si trovi su un lato della bustina. • Apra le bustine con le mani o con le forbici. • Faccia attenzione a non tagliare il granulato con le forbici.	
Fase 5. Aggiunga il granulato nel bicchiere contenente circa 15-20 mL di acqua potabile. Picchietti la bustina per accertarsi che tutto il granulato sia stato rimosso.	

Fase 6. Faccia ruotare delicatamente il bicchiere per 1 minuto o fino a quando il granulato è completamente disperso.	
Fase 7. Beva immediatamente.	
Fase 8. Riempia il bicchiere con circa 15-20 mL di acqua potabile. • Lo faccia ruotare per raccogliere il granulato residuo. • Beva immediatamente.	
Fase 9. Ripeta il passaggio 8 ancora una volta se nel bicchiere è ancora presente del granulato residuo.	
Fase 10. Si lavi le mani e tutti gli oggetti usati per somministrare Xofluza.	
Fase 11. Getti via le bustine vuote in conformità alla normativa locale vigente.	