

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xofluza 20 mg tabletki powlekane
Xofluza 40 mg tabletki powlekane
Xofluza 80 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Xofluza 20 mg

Każda tabletka zawiera 20 mg baloksawiru marboksylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 77,9 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Xofluza 40 mg

Każda tabletka zawiera 40 mg baloksawiru marboksylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 155,8 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Xofluza 80 mg

Każda tabletka zawiera 80 mg baloksawiru marboksylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 311,6 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Xofluza 20 mg

Tabletka

Podłużne tabletki powlekane o długości około 8,6 mm w kolorze białym do jasnożółtego, z wytłoczonym „Ⓢ 772” na jednej stronie i „20” na drugiej stronie.

Xofluza 40 mg

Tabletka

Podłużne tabletki powlekane o długości około 11,1 mm w kolorze białym do jasnożółtego, z wytłoczonym „BXM40” na jednej stronie.

Xofluza 80 mg

Tabletka

Podłużne tabletki powlekane o długości około 16,1 mm w kolorze białym do jasnożółtego, z wytłoczonym „BXM80” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie grypy

Produkt leczniczy Xofluza jest wskazany do stosowania w leczeniu niepowikłanej grypy u pacjentów w wieku 3 tygodni i starszych.

Profilaktyka poekspozycyjna grypy

Produkt leczniczy Xofluza jest wskazany do stosowania w profilaktyce poekspozycyjnej grypy u osób w wieku 3 tygodni i starszych.

Produkt leczniczy Xofluza powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie grypy

Pojedynczą dawkę baloksawiru marboksylu należy przyjąć jak najszybciej w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów.

Profilaktyka poekspozycyjna grypy

Pojedynczą dawkę baloksawiru marboksylu należy przyjąć jak najszybciej w ciągu 48 godzin po bliskim kontakcie z osobą, o której wiadomo lub podejrzewa się, że ma ona gripę (patrz punkt 5.1).

Dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta (w wieku ≥ 3 tygodni)

Zalecana doustna pojedyncza dawka baloksawiru marboksylu jest ustalana w zależności od masy ciała (patrz Tabela 1).

Dorośli, młodzież i dzieci, które nie są w stanie lub mają trudności z połykaniem tabletek, bądź osoby, które wymagają podania dojelitowego, mogą zamiennie otrzymać produkt leczniczy Xofluza w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej. Należy zapoznać się z informacją o produkcie leczniczym Xofluza w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

Tabela 1. Dawkowanie baloksawiru marboksylu w zależności od masy ciała pacjenta (pacjenci w wieku ≥ 3 tygodni)

Masa ciała pacjenta	Zalecana dawka doustna
< 20 kg	Należy zapoznać się z informacją o produkcie leczniczym Xofluza granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
≥ 20 kg do < 80 kg	Pojedyncza dawka 40 mg przyjmowana jako 1 tabletka po 40 mg LUB 2 tabletki po 20 mg
≥ 80 kg	Pojedyncza dawka 80 mg przyjmowana jako 1 tabletka po 80 mg LUB 2 tabletki po 40 mg

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania wielokrotnych dawek baloksawiru marboksylu w leczeniu niepowikłanej grypy lub w profilaktyce poekspozycyjnej w jakimkolwiek sezonie grypowym.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A i B wg klasyfikacji Childa-Pugha). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności baloksawiru marboksylu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności baloksawiru marboksylu u wcześniaków oraz dzieci w wieku < 3 tygodni. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy przyjmować z wodą.

Produkt leczniczy Xofluza może być przyjmowany z pokarmem lub bez (patrz punkt 5.2).

Produktu leczniczego Xofluza nie należy przyjmować z produktami, które zawierają kationy wielowartościowe, takimi jak środki przeczyszczające, leki zobojętniające lub doustne suplementy zawierające żelazo, cynk, selen lub magnez (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nietolerancja laktozy

Produkt leczniczy Xofluza zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego leku.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, co oznacza, że jest on zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na baloksawir marboksyl lub jego aktywny metabolit, baloksawir

Produkty, które zawierają kationy wielowartościowe mogą zmniejszać stężenie baloksawiru w osoczu. Produktu leczniczego Xofluza nie należy przyjmować z produktami, które zawierają kationy wielowartościowe, takimi jak środki przeczyszczające, leki zobojętniające lub doustne suplementy zawierające żelazo, cynk, selen, wapń lub magnez.

Odpowiedź immunologiczna na wirusa grypy

Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy szczepionkami przeciwko grypie a baloksawirem marboksylem. W badaniach nad gripą naturalnie nabytą, leczenie produktem leczniczym Xofluza nie zaburzało odpowiedzi humoralnej przeciwciał na zakażenie gripą.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania baloksawiru marboksylu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Xofluza w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy baloksawir marboksyl lub baloksawir przenikają do mleka ludzkiego. Baloksawir marboksyl i jego metabolity przenikają do mleka szczurów będących w okresie laktacji.

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i (lub) niemowląt.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Xofluza, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie obserwowano wpływu na płodność samców i samic w badaniach na zwierzętach przeprowadzonych z baloksawirem marboksylem (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Xofluza nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Reakcje nadwrażliwości obserwowano po wprowadzeniu produktu do obrotu i obejmowały one zgłoszenia anafilaksji i (lub) reakcji anafilaktycznych oraz mniej ciężkie postaci reakcji nadwrażliwości, w tym pokrzywkę lub obrzęk naczynioruchowy. Spośród tych działań niepożądanych, w badaniach klinicznych obserwowano jedynie pokrzywkę z częstością występowania określoną jako „niezbyt często”.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Wymienione niżej działania niepożądane zaobserwowano po wprowadzeniu baloksawiru marboksylu do obrotu (Tabela 2) na podstawie zgłoszeń spontanicznych i przypadków występujących w programach badań nieinterwencyjnych. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, a kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej częstości występowania działania niepożądane wymieniono według malejącej ciężkości.

Tabela 2. Działania niepożądane obserwowane u osób dorosłych, młodzieży i dzieci po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Działania niepożądane (preferowany termin (PT), MedDRA)	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Anafilaksja	Nieznana
	Reakcje anafilaktyczne	Nieznana
	Nadwrażliwość	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka*	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy	Nieznana

*Częstość występowania pokrzywki jest oparta na danych pochodzących z badań klinicznych u dorosłych i młodzieży. Pozostałe działania niepożądane wymienione powyżej nie były zgłaszane w badaniach klinicznych.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa baloksawiru marboksylu w populacji dzieci i młodzieży (w wieku 3 tygodni do < 12 lat) określono na podstawie danych zebranych z badań dotyczących leczenia oraz profilaktyki poekspozycyjnej oraz pacjentów w wieku 5 lat i starszych z badania dotyczącego transmisji wirusa grypy w gospodarstwach domowych. W tabeli 3 wymieniono działania niepożądane zidentyfikowane na podstawie doświadczeń z badań klinicznych.

Reakcja anafilaktyczna, anafilaksja, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, powiek i warg) były zgłaszane u dzieci po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (patrz Tabela 2).

Tabela 3. Działania niepożądane obserwowane u dzieci na podstawie doświadczeń z badań klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Działania niepożądane (preferowany termin (PT), MedDRA)	Częstość występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
	Wymioty	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Otrzymano doniesienia o przedawkowaniu baloksawiru marboksylu w badaniach klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. W większości przypadków przedawkowania nie odnotowano działań niepożądanych. Dane są niewystarczające do określenia jakich objawów można oczekiwać w wyniku przedawkowania.

Postępowanie

Brak swoistego antidotum dla produktu leczniczego Xofluza. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć standardowe leczenie podtrzymujące w zależności od objawów podmiotowych i przedmiotowych występujących u pacjenta.

Nie jest prawdopodobne, aby baloksawir w znaczącym stopniu był usuwany podczas dializy, ze względu na duży stopień wiązania z białkami surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inne leki przeciwwirusowe. Kod ATC: J05AX25.

Mechanizm działania

Baloksawir marboksyl jest prolekiem, który podlega przekształceniu na drodze hydrolizy do baloksawiru, aktywnej postaci o działaniu przeciwgrypowym. Baloksawir oddziałuje na endonukleazę zależną od struktur kap (ang. *cap-dependent endonuclease*, CEN), enzym swoisty dla wirusa grypy w podjednostce kwaśnej polimerazy (PA) wirusowego kompleksu polimerazy RNA i tym samym hamuje transkrypcję genomów wirusa grypy, co prowadzi do zahamowania replikacji wirusa grypy.

Aktywność in vitro

Stężenie baloksawiru powodujące zahamowanie replikacji wirusa o 50% (IC₅₀) wyniosło od 1,4 do 3,1 nmol/l dla wirusów grypy typu A oraz od 4,5 do 8,9 nmol/l dla wirusów grypy typu B w badaniu hamowania enzymu.

W badaniu hodowli komórkowych MDCK (psie komórki nerkowe Madin-Darby'ego) mediana stężenia efektywnego baloksawiru powodującego skuteczne zahamowanie replikacji wirusa o 50% (EC₅₀) wyniosła 0,73 nmol/l (n=31; zakres: 0,20-1,85 nmol/l) dla szczepów podtypu A/H1N1, 0,83 nmol/l (n=33; zakres: 0,35-2,63 nmol/l) dla szczepów podtypu A/H3N2 oraz 5,97 nmol/l (n=30; zakres: 2,67-14,23 nmol/l) dla szczepów typu B.

W badaniu redukcji miana wirusów w komórkach MDCK stężenia efektywne baloksawiru powodujące zahamowanie replikacji wirusa o 90% (EC₉₀) mieściły się w zakresie od 0,46 do 0,98 nmol/l dla wirusów podtypu A/H1N1 oraz A/H3N2, od 0,80 do 3,16 nmol/l dla wirusów ptasiej grypy podtypu A/H5N1 i A/H7N9 oraz od 2,21 do 6,48 nmol/l dla wirusów typu B.

Oporność

Wirusy z mutacjami PA/I38T/F/M/N/S lub z mutacją PA/T20K wyselekcjonowane w warunkach *in vitro* lub w badaniach klinicznych wykazywały zmniejszoną wrażliwość na baloksawir. Mutacje PA/I38T/F/M/N/S prowadziły do wzrostu wartości EC₅₀ w zakresie od 11- do 57-krotnie w przypadku wirusów grypy typu A oraz 2- do 8-krotnie w przypadku wirusów grypy typu B. Mutacja PA/T20K prowadziła do 7-krotnego wzrostu wartości EC₅₀ w przypadku wirusa grypy typu B.

W czterech badaniach III fazy dotyczących leczenia niepowikłanej grypy oraz w badaniu fazy IIIb dotyczącym transmisji wirusa grypy w gospodarstwach domowych nie wykryto oporności na baloksawir w izolatach w stanie wyjściowym. W dwóch badaniach nad leczeniem baloksawirem marboksylem z udziałem osób dorosłych i młodzieży, powstałe w trakcie mutacje PA/I38T/M/N zostały wykryte u 36/370 (9,7%) oraz u 15/290 (5,2%) pacjentów leczonych baloksawirem marboksylem, ale nie zostały wykryte u żadnego pacjenta stosującego placebo.

W badaniu III fazy z udziałem dzieci w wieku od 1 roku do < 12 lat (Ministone-2 (CP40563)) wynikające z leczenia mutacje PA/I38T/M/S wykryto u 11 z 57 (19,3%) pacjentów zakażonych grypą w grupie leczonej baloksawirem marboksylem.

W badaniu III fazy z udziałem dzieci w wieku < 1 roku (Ministone-1 (CP40559)), mutacje PA/I38T i PA/T20K wykryto u 2 z 13 (15,4 %) pacjentów zakażonych grypą leczonych baloksawirem marboksylem.

W badaniu III fazy dotyczącym profilaktyki poekspozycyjnej (Blockstone (1719T0834)) mutacje PA/I38T/M/N zostały wykryte u 10 z 374 (2,7%) pacjentów leczonych baloksawirem marboksylem. Nie wykryto substytucji PA/I38 u pacjentów stosujących placebo, z wyjątkiem 2 pacjentów, którzy otrzymywali baloksawir marboksyl jako lek ratunkowy.

W badaniu fazy IIIb dotyczącym transmisji wirusa grypy w gospodarstwach domowych, mutacje pojawiające się w trakcie leczenia, PA/I38M/N/T zostały wykryte u 15 z 208 pierwszych zdiagnozowanych pacjentów zakażonych wirusem grypy (7,2%) w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl.

Baloksawir wykazuje aktywność *in vitro* przeciwko wirusom grypy opornym na inhibitory neuraminidazy, w tym szczepom z następującymi mutacjami: H274Y w A/H1N1, E119V i R292K w A/H3N2, R152K i D198E w wirusie typu B, H274Y w A/H5N1, R292K w A/H7N9.

Badania kliniczne

Leczenie niepowikłanej grypy

Pacjenci dorośli i młodzież

Capstone 1 (1601T0831) było wieloośrodkowym badaniem III fazy z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w Japonii oraz USA w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pojedynczej doustnej dawki baloksawiru marboksylu w postaci tabletki w porównaniu z placebo i z oseltamiwirem u ogólnie zdrowych dorosłych i młodzieży (w wieku ≥12 lat do ≤64 lat) z

niepowikłaną grypą. Pacjenci zostali przydzieleni losowo do grup otrzymujących baloksawir marboksyl (pacjenci o masie ciała od 40 do < 80 kg otrzymali dawkę 40 mg, a pacjenci o masie ciała ≥ 80 kg otrzymali dawkę 80 mg), dawkę 75 mg oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni (wyłącznie jeżeli pacjenci byli w wieku ≥ 20 lat) lub placebo. Dawkowanie nastąpiło w ciągu 48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów.

Łącznie 1436 pacjentów (spośród których 118 było w wieku ≥ 12 lat do ≤ 17 lat) zostało włączonych do badania w sezonie grypowym na półkuli północnej w latach 2016-2017. Dominującym szczepem wirusa grypy w tym badaniu był podtyp A/H3 (84,8% do 88,1%), następnie typ B (8,3% do 9,0%) oraz podtyp A/H1N1pdm (0,5% do 3,0%). Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas do złagodzenia objawów (kaszel, ból gardła, ból głowy, przekrwienie błony śluzowej nosa, gorączka lub dreszcze, bóle mięśni lub stawów oraz zmęczenie) (ang. *time to alleviation of symptoms*, TTAS). Baloksawir marboksyl spowodował statystycznie istotne zmniejszenie TTAS w porównaniu z placebo (Tabela 4).

Tabela 4. Capstone 1: Czas do złagodzenia objawów (baloksawir marboksyl w porównaniu z placebo), populacja ITTI*

Czas do złagodzenia objawów (Mediana [godziny])			
Baloksawir marboksyl 40/80 mg (95% CI) N=455	Placebo (95% CI) N=230	Różnica pomiędzy baloksawirem marboksylem a placebo (95% CI dla różnicy)	Wartość p
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	<0,0001

CI: przedział ufności

*populacja ITTI (ang. *The Intention-to-treat Infected population*): zakażona populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem składała się z pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem grypy, którzy otrzymywali badany produkt leczniczy. Potwierdzenie grypy było oparte na wynikach RT-PCR w Dniu 1.

Gdy porównano grupę otrzymującą baloksawir marboksyl z grupą przyjmującą oseltamiwir, nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pod względem TTAS (odpowiednio 53,5 godziny w porównaniu z 53,8 godziny).

Mediana (95% CI) TTAS wynosiła 49,3 (44,0; 53,1) oraz 82,1 (69,5; 92,9) godziny u pacjentów, u których objawy występowały przez okres od >0 do ≤ 24 godzin i 66,2 (54,4; 74,7) oraz 79,4 (69,0; 91,1) godziny u pacjentów, u których objawy występowały przez okres od >24 do ≤ 48 godzin odpowiednio dla grup otrzymujących baloksawir marboksyl i placebo.

Mediana czasu do ustąpienia gorączki u pacjentów leczonych baloksawirem marboksylem wyniosła 24,5 godziny (95% CI: 22,6; 26,6) w porównaniu z 42,0 godzinami (95% CI: 37,4; 44,6) u pacjentów otrzymujących placebo. Nie odnotowano różnicy pod względem czasu trwania gorączki w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl w porównaniu z grupą otrzymującą oseltamiwir.

Capstone 2 (1602T0832) było wieloośrodkowym badaniem III fazy z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pojedynczej doustnej dawki baloksawiru marboksylu w postaci tabletki w porównaniu z placebo i z oseltamiwirem u dorosłych pacjentów i młodzieży (w wieku ≥ 12 lat) z niepowikłaną grypą, u których występował co najmniej jeden czynnik predysponujący do rozwoju powikłań. Pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących pojedynczą dawkę doustną baloksawiru marboksylu (w zależności od masy ciała jak w badaniu Capstone 1), dawkę 75 mg oseltamiwiru dwa razy dziennie przez 5 dni lub placebo. Podanie produktu leczniczego nastąpiło w ciągu 48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów.

Spośród łącznie 2184 pacjentów 59 było w wieku ≥ 12 do ≤ 17 lat, 446 było w wieku ≥ 65 do ≤ 74 lat, 142 było w wieku ≥ 75 do ≤ 84 lat i 14 było w wieku ≥ 85 lat. Dominującym szczepem wirusa grypy w tym badaniu był podtyp A/H3 (46,9% do 48,8%) i wirus grypy typu B (38,3% do 43,5%). Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas do poprawy objawów grypy

(kaszel, ból gardła, ból głowy, przekrwienie błony śluzowej nosa, gorączka lub dreszcze, bóle mięśni lub stawów oraz zmęczenie) (ang. *time to improvement of influenza symptoms, TTIS*). Baloksawir marboksyl spowodował statystycznie istotne zmniejszenie TTIS w porównaniu z placebo (Tabela 5).

Tabela 5. Capstone 2: Czas do poprawy objawów grypy (baloksawir marboksyl w porównaniu z placebo), populacja ITTI

Czas do poprawy objawów grypy (Mediana [godziny])			
Baloksawir marboksyl 40/80 mg (95% CI) N=385	Placebo (95% CI) N=385	Różnica pomiędzy baloksawirem marboksylem a placebo (95% CI dla różnicy)	Wartość p
73,2 (67,2; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	<0,0001

Gdy porównano grupę otrzymującą baloksawir marboksyl z grupą otrzymującą oseltamiwir nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pod względem TTIS (odpowiednio, 73,2 godziny w porównaniu z 81,0 godzin).

Mediana (95% CI) TTAS wynosiła 68,6 (62,4; 78,8) oraz 99,1 (79,1; 112,6) godziny u pacjentów, u których objawy występowały przez okres od >0 do ≤24 godzin i 79,4 (67,9; 96,3) oraz 106,7 (92,7; 125,4) godziny u pacjentów, u których objawy występowały przez okres od >24 do ≤48 godzin odpowiednio dla grup otrzymujących baloksawir marboksyl i placebo.

U pacjentów z zakażeniem wirusem typu A/H3 mediana TTIS była mniejsza w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl w porównaniu z grupą placebo, ale nie w porównaniu z grupą otrzymującą oseltamiwir (patrz Tabela 6). W podgrupie pacjentów zakażonych wirusem typu B mediana TTIS była mniejsza w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl w porównaniu zarówno z grupą otrzymującą placebo, jak i oseltamiwir (patrz Tabela 6).

Tabela 6. Czas do poprawy objawów grypy w zależności od podtypu wirusa, populacja ITTI

Czas do poprawy objawów (godziny) Mediana [95% CI]			
Wirus	Baloksawir marboksyl	Placebo	Oseltamiwir
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

Mediana czasu do ustąpienia gorączki wyniosła 30,8 godziny (95% CI: 28,2; 35,4) w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl w porównaniu z 50,7 godziny (95% CI: 44,6; 58,8) w grupie placebo. Nie zaobserwowano wyraźnych różnic pomiędzy grupą otrzymującą baloksawir marboksyl a grupą otrzymującą oseltamiwir.

Całkowita częstość występowania powikłań grypy (zgon, hospitalizacja, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie oskrzeli i (lub) zapalenie płuc) wyniosła 2,8% (11/388 pacjentów) w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl w porównaniu z 10,4% (40/386 pacjentów) w grupie placebo. Za mniejszą całkowitą częstość występowania powikłań grypy w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl w porównaniu z grupą placebo odpowiadała głównie mniejsza częstość

występowania zapalenia oskrzeli (odpowiednio 1,8% w porównaniu z 6,0%) i zapalenia zatok (odpowiednio 0,3% w porównaniu z 2,1%).

Dzieci (w wieku od 1 do < 12 lat)

Ministone-2 (CP40563) było randomizowanym, wielośrodkowym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, prowadzonym w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki pojedynczej doustnej dawki baloksawiru marboksylu w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej w porównaniu z oseltamiwirem u ogólnie zdrowych dzieci (w wieku od 1 roku do < 12 lat) z objawami grypopodobnymi.

Łącznie 173 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do leczenia pojedynczą doustną dawką baloksawiru marboksylu ustalaną w oparciu o masę ciała (2 mg/kg m.c. u pacjentów o masie ciała < 20 kg lub 40 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 20 kg) lub oseltamiwirem (dawka ustalana w oparciu o masę ciała) podawanym przez 5 dni. Pacjenci mogli otrzymywać paracetamol, w zależności od potrzeb. Do badania włączono pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia powikłań ((14% (25/173)). Dominującym szczepem wirusa grypy w tym badaniu był podtyp A/H3. Głównym celem badania było porównanie bezpieczeństwa stosowania pojedynczej dawki baloksawiru marboksylu z 5-dniowym leczeniem oseltamiwirem podawanym dwa razy na dobę. Drugorzędowym celem badania było porównanie skuteczności baloksawiru marboksylu z oseltamiwirem w oparciu o punkty końcowe oceny skuteczności obejmujące czas do złagodzenia przedmiotowych i podmiotowych objawów grypy (kaszel i objawy w obrębie nosa, czas do powrotu do zdrowia i normalnej aktywności oraz czas trwania gorączki).

Czas do złagodzenia przedmiotowych i podmiotowych objawów grypy był porównywalny pomiędzy grupą otrzymującą baloksawir marboksyl (mediana 138,1 godzin [95% CI: 116,6; 163,2]) a grupą otrzymującą placebo (mediana 150 godzin [95% CI: 115,0; 165,7]) (patrz Tabela 7).

Tabela 7 Czas do złagodzenia przedmiotowych i podmiotowych objawów grypy, populacja ITTI

Czas do złagodzenia objawów (Mediana [godziny])	
Baloksawir marboksyl (95% CI) N=80	Oseltamiwir (95% CI) N=43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Mediana czasu trwania gorączki była porównywalna pomiędzy grupą otrzymującą baloksawir marboksyl (41,2 godziny [95% CI: 24,5; 45,7]) a grupą leczoną oseltamiwirem (46,8 godziny [95% CI: 30,0; 53,5]).

Ogólna częstość występowania powikłań związanych z grypą (zgon, hospitalizacja, zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie mózgu/encefalopatia, drgawki gorączkowe, zapalenie mięśni) wynosiła 7,4 % (6/81 pacjentów) w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl i 7 % (3/43 pacjentów) w grupie otrzymującej oseltamiwir. Częstość występowania zapalenia ucha środkowego wynosiła 3,7 % (3/81 pacjentów) w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl i 4,7 % (2/43 pacjentów) w grupie otrzymującej oseltamiwir. W grupie otrzymującej baloksawir marboksyl zapalenie zatok wystąpiło u jednego pacjenta, zapalenie płuc wystąpiło u jednego pacjenta oraz zapalenie oskrzeli wystąpiło u jednego pacjenta, zaś w grupie otrzymującej oseltamiwir napady gorączkowe wystąpiły u jednego pacjenta.

Dzieci (w wieku < 1 roku)

Ministone-1 (CP40559) było wielośrodkowym, jednoramiennym badaniem prowadzonym metodą otwartej próby w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, farmakokinetyki i skuteczności pojedynczej doustnej dawki baloksawiru marboksylu u dzieci (w wieku < 1 roku) z objawami grypopodobnymi.

Najmłodszy pacjent włączony do badania miał 3 tygodnie. Ekstrapolacja danych dotyczących skuteczności dla grupy wiekowej < 1 roku życia była oparta na dopasowaniu ekspozycji od dorosłych i starszych dzieci.

Łącznie 48 pacjentów otrzymało pojedynczą doustną dawkę baloksawiru marboksylu ustaloną w oparciu o masę ciała i wiek (2 mg/kg mc. dla pacjentów w wieku ≥ 3 miesięcy (N=39), 1 mg/kg mc. dla pacjentów w wieku ≥ 4 tygodni do < 3 miesięcy (N=8) i 1 mg/kg mc. dla pacjentów <4 tygodni (N=1)). Dominującym szczepem wirusa grypy w tym badaniu był podtyp A/H3. Głównym celem badania była ocena bezpieczeństwa i farmakokinetyki stosowania pojedynczej doustnej dawki baloksawiru marboksylu. Drugorzędowym celem badania była ocena skuteczności baloksawiru marboksylu w oparciu o punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności, obejmujące czas do złagodzenia przedmiotowych i podmiotowych objawów grypy (kaszel i objawy w obrębie nosa, czas do powrotu do prawidłowego stanu zdrowia i aktywności oraz czas trwania gorączki). Nie stwierdzono żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa.

Profilaktyka poekspozycyjna grypy

Blockstone (1719T0834) było wieloośrodkowym badaniem III fazy z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u 749 uczestników badania w Japonii w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa pojedynczej doustnej dawki baloksawiru marboksylu w postaci tabletki lub granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej w porównaniu z placebo w profilaktyce poekspozycyjnej grypy. Badaniu podlegały osoby pozostające w tym samym gospodarstwie domowym co pierwsi pacjenci ze zdiagnozowaną gripą.

607 uczestników w wieku ≥ 12 lat oraz 142 uczestników w wieku od 1 roku do < 12 lat otrzymało baloksawir marboksyl w zależności od masy ciała, tak jak w badaniach dotyczących leczenia grypy lub placebo. Większość uczestników (73,0%) zostało zakwalifikowanych w ciągu 24 godzin od pojawienia się objawów u pierwszych zdiagnozowanych pacjentów. Dominującym szczepem wirusa grypy u pierwszych zdiagnozowanych pacjentów był podtyp A/H3 (48,6%) oraz podtyp A/H1N1pdm (47,5%), a następnie grypa typu B (0,7%).

Pierwszorzędnym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek osób w gospodarstwie domowym, które zostały zakażone wirusem grypy i u których wystąpiła gorączka i przynajmniej jeden z objawów ze strony układu oddechowego w okresie od dnia 1. do dnia 10.

Zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie odsetka pacjentów z potwierdzonym laboratoryjnie obrazem klinicznym grypy z 13,6% w grupie placebo do 1,9% w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl (patrz Tabela 8).

Tabela 8. Odsetek uczestników z wirusem grypy, gorączką i przynajmniej jednym objawem ze strony układu oddechowego (baloksawir w porównaniu z placebo)

Odsetek uczestników z wirusem grypy, gorączką i przynajmniej jednym objawem ze strony układu oddechowego (%), populacja mITT*			
Baloksawir marboksyl (95% CI)	Placebo (95% CI)	Skorygowany współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość 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
Odsetek uczestników w wieku ≥ 12 lat z wirusem grypy, gorączką i przynajmniej jednym objawem ze strony układu oddechowego (%)			
N=303 1,3 (0,4; 3,3)	N=304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	<0,0001
Odsetek uczestników w wieku od 1 roku do < 12 lat z wirusem grypy, gorączką i przynajmniej jednym objawem ze strony układu oddechowego (%)			
N=71 4,2 (0,9; 11,9)	N=71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

*mITT: zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem składała się z losowo przydzielonych uczestników, którzy otrzymali badany produkt leczniczy i dysponowali danymi dotyczącymi skuteczności po rozpoczęciu leczenia wśród członków gospodarstwa domowego u pierwszego chorego, u którego rozpoznano grypę. Populacja mITT została przeanalizowana jako randomizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym baloksawir marboksyl jest w dużym stopniu przekształcany do swojego aktywnego metabolitu, baloksawiru. Stężenie baloksawiru marboksylu w osoczu jest bardzo małe lub poniżej granicy wykrywalności (<0,100 ng/ml).

Parametry farmakokinetyczne (PK) baloksawiru scharakteryzowano u zdrowych dorosłych osób oraz u pacjentów z objawami grypopodobnymi. Farmakokinetykę baloksawiru najlepiej opisywał model populacyjny farmakokinetyki z dwukompartментowym modelem dystrybucji oraz procesami wchłaniania i eliminacji pierwszego rzędu, obejmujący model sigmoidalny E_{max} do ilościowego określenia dojrzewania klirensu wraz z wiekiem u niemowląt. Stwierdzono, że masa ciała i rasa mają istotny wpływ na farmakokinetykę.

U osób dorosłych po jednorazowym podaniu baloksawiru marboksylu w dawkach terapeutycznych, szacunkowe średnie wartości AUC_{0-inf} baloksawiru wynosiły 9580 i 4750 ng.h/ml, a szacunkowe średnie wartości C_{max} wynosiły 95,2 i 62,4 ng/ml odpowiednio w populacji azjatyckiej i w populacjach innych niż azjatycka.

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 80 mg baloksawiru marboksylu czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynosi około 4 godziny na czczo. Nie ustalono biodostępności bezwzględnej baloksawiru po doustnym podaniu baloksawiru marboksylu.

Wpływ pokarmu

W badaniu nad wpływem pokarmu po podaniu baloksawiru marboksylu w dawce 40 mg zdrowym ochotnikom, maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) i pole powierzchni pod krzywą (AUC_{0-inf}) baloksawiru zmniejszyły się odpowiednio o 48 % (średnia geometryczna (CV %) wynosząca 67,6

(40,0) w porównaniu z 130 (24,1) ng/ml) i 36 % (średnia geometryczna (SD) wynosząca 4540 (38,8) w porównaniu z 7090 (19,6) ng.h/ml), gdy produkt leczniczy podawano po posiłku (z posiłkiem o kaloryczności od około 400 do 500 kcal, w tym 150 kcal z tłuszczu) w porównaniu z podaniem na czczo. T_{max} pozostało niezmienione w obecności pokarmu. W badaniach klinicznych nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w skuteczności pomiędzy przyjęciem baloksawiru z posiłkiem a przyjęciem na czczo.

Dystrybucja

W badaniu w warunkach *in vitro* wiązanie baloksawiru z białkami surowicy ludzkiej, głównie albuminami, wynosi 92,9% do 93,9%. Pozorna objętość dystrybucji baloksawiru w okresie półtrwania w fazie końcowej (V_z/F) po doustnym podaniu pojedynczej dawki baloksawiru marboksylu wynosi około 1180 l u pacjentów rasy kaukaskiej i 647 l u Japończyków. Szacunkowe wartości dla tego parametru farmakokinetyki populacyjnej wynosiły 260 l dla pozornej objętości dystrybucji w kompartmentie obwodowym (V_p/F) oraz 489 l i 735 l dla pozornej objętości dystrybucji w kompartmentie centralnym (V_c/F) odpowiednio w populacji azjatyckiej i w populacjach innych niż azjatycka.

Metabolizm

Baloksawir jest metabolizowany głównie przez UGT1A3 do postaci glukuronidu oraz przy niewielkim udziale CYP3A4 do postaci sulfotlenku.

Badania nad interakcjami lekowymi

Na podstawie badań interakcji lekowych w warunkach *in vitro* oraz *in vivo*, nie należy spodziewać się, by baloksawir marboksyl i baloksawir hamowały izoenzymy z rodziny CYP lub UGT, ani by istotnie indukowały aktywność enzymów CYP.

Na podstawie badań białek transportowych w warunkach *in vitro* oraz badań interakcji lekowych w warunkach *in vivo*, nie przewiduje się żadnych istotnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy baloksawirem marboksylem lub baloksawirem a lekami będącymi substratami następujących białek transportowych: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 i MATE2K.

Wydalenie

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 40 mg baloksawiru marboksylu znakowanego węglem [^{14}C] odsetek całkowitej aktywności promieniotwórczej w kale wyniósł 80,1% podanej dawki, a w moczu wyniósł on 14,7% (3,3% i 48,7% podanej dawki było wydalone w postaci baloksawiru odpowiednio z moczem i kałem).

Eliminacja

W analizach farmakokinetyki populacyjnej pozorny klirens osoczowy (CL/F) baloksawiru oszacowano na 5,47 l/h i 11,02 l/h odpowiednio w populacji azjatyckiej i w populacjach innych niż azjatycka.

Okres półtrwania baloksawiru w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2,z}$) po doustnym podaniu pojedynczej dawki baloksawiru marboksylu wynosi 79,1, 50,3 oraz 29,4 godziny odpowiednio u uczestników dorosłych, młodzieży oraz dzieci, należących do rasy kaukaskiej. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że pozorny klirens baloksawiru po podaniu doustnym (CL/F) i pozorna objętość dystrybucji dla kompartmentu centralnego (V_c/F) zwiększały się wraz z masą ciała z różnymi wykładnikami, dlatego okres półtrwania jest krótszy u pacjentów z niższą masą ciała (tj. krótszy $t_{1/2}$ u dzieci i młodzieży w porównaniu z osobami dorosłymi (patrz Tabela 9 i podpunkt „Rasa” poniżej).

Tabela 9. Okres półtrwania baloksawiru w zależności od wieku i rasy

	<12 lat		≥12 lat	
	Nie-Azjaci	Azjaci	Nie-Azjaci	Azjaci
t_{1/2} (h) Średnia (SD)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

Liniowość lub nieliniowość

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki baloksawiru marboksylu farmakokinetyka baloksawiru jest liniowa w zakresie dawek od 6 mg do 80 mg.

Szczególne grupy pacjentów***Masa ciała***

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej masa ciała jest istotną współzmienną dla farmakokinetyki baloksawiru, niezależnie od wieku. Zalecenia dotyczące dawkowania baloksawiru marboksylu opierają się na masie ciała zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

Płeć

W analizie farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono klinicznie znaczącego wpływu płci na farmakokinetykę baloksawiru. Dostosowanie dawki ze względu na płeć nie jest wymagane.

Rasa

W oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że oprócz masy ciała rasa jest także niezależną od wieku współzmienną dla CL/F oraz Vc/F baloksawiru; jednak dostosowanie dawki baloksawiru marboksylu ze względu na rasę nie jest wymagane.

Wiek

W analizie farmakokinetyki populacyjnej z wykorzystaniem stężeń baloksawiru w osoczu odnotowanych w badaniach klinicznych u osób w wieku od 1 do 85 lat nie zidentyfikowano wieku jako współziennej istotnej dla farmakokinetyki baloksawiru. W analizie farmakokinetyki populacyjnej obejmującej 57 dzieci w wieku poniżej 1 roku wiek miał istotny wpływ na CL/F baloksawiru; oszacowano, że okres półtrwania dojrzewania klirensu wynosi 38,3 tygodnia. Nie ma jednak wymogu dostosowania dawki baloksawiru marboksylu do wieku.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne baloksawiru uzyskano od pacjentów w wieku od 3 tygodni do < 12 lat. Schemat dawkowania zależny od masy ciała (2 mg/kg mc. u pacjentów o masie ciała do 20 kg i 40 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 20 kg) skutkuje podobną ekspozycją na baloksawir jak terapeutyczne dawki baloksawiru marboksylu u osób dorosłych (40 mg dla dorosłych pacjentów o masie ciała < 80 kg oraz 80 mg dla dorosłych pacjentów o masie ciała ≥ 80 kg) zarówno w populacji azjatyckiej, jak i w populacjach innych niż azjatycka (patrz Tabela 10).

Tabela 10. Średnie (5. – 95. percentyl) parametry farmakokinetyczne baloksawiru u pacjentów pochodzenia innego niż azjatyckie będących w wieku 3 tygodni i starszych otrzymujących pojedyncze, doustne podanie baloksawiru marboksyłu

Grupa wiekowa	Grupa dawkowania*	N	AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
22 - < 28 dni	1 mg/kg**	1	2640 [NA;NA]***	66,9 [NA;NA]	8,71 [NA;NA]	5 [NA;NA]	23,4 [NA;NA]
28 dni - <3 miesiące	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 miesiące - < 1 roku	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 lat	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 lat	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 lat	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 lat i powyżej	40 mg	310	3470 [1440;6350]	47,4 [20,6;86,2]	15,4 [6,36;27,8]	4,67 [1,5;10]	47,7 [31,2;67,5]
	80 mg	338	5880 [2270;11200]	73,4 [27,5;141]	26,2 [10,7;49,4]	5,19 [2;11]	52,8 [33,6;76,2]

* Grupy dawkowania oparte na masie ciała: < 20 kg: 2 mg/kg; ≥ 20 kg - < 80 kg: 40 mg; ≥ 80 kg: 80 mg;

** Dla kategorii wiekowych, w których nie ma obserwacji farmakokinetycznych (PK) przy zalecanej dawce baloksawiru marboksyłu, modelowanie populacyjne PK przewiduje, że dawka 2 mg/kg u dzieci w wieku od 22 dni do 3 miesięcy powoduje podobną ekspozycję jak u dorosłych i starszych dzieci.

***NA: Niedostępne

Nie określono farmakokinetyki baloksawiru u dzieci w wieku < 3 tygodni.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne zebrane od 181 pacjentów w wieku ≥ 65 lat wskazują, że ekspozycja na baloksawir w osoczu krwi była podobna do ekspozycji u pacjentów w wieku ≥ 12 do 64 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce baloksawiru u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A i B wg skali Childa-Pugha) w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby.

Nie oceniono farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie oceniono wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę baloksawiru marboksylu i baloksawiru. Nie należy spodziewać się, by zaburzenia czynności nerek zmieniały eliminację baloksawiru marboksylu lub baloksawiru.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności ostrej i toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wydłużenie PT i APTT zaobserwowano u szczurów przy ekspozycji przynajmniej równej ekspozycji u ludzi na podstawie AUC_{0-24h} w warunkach doświadczalnych, tzn. na czczo i gdy pokarm był autoklawowany lub poddany działaniu promieniowania, co spowodowało ograniczenie/niedobór witaminy K. Efekty te nie zostały zaobserwowane w badaniach na małpach przez okres 4 tygodni w najwyższej badanej dawce równoważnej 8-razowej ekspozycji u ludzi na podstawie AUC_{0-24h} . Uważa się, że mają ograniczone znaczenie kliniczne.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczego działania baloksawiru marboksylu.

Prolek baloksawir marboksyl i jego aktywna postać, baloksawir, nie zostały uznane za genotoksyczne, ponieważ uzyskały ujemny wynik testu rewersji mutacji i testu mikrojądrowego z hodowlą komórek ssaków, a baloksawir marboksyl dał ujemny wynik testu mikrojądrowego u gryzoni *in vivo*.

Baloksawir marboksyl nie miał wpływu na płodność, gdy był podawany doustnie samcom i samicom szczurów w dawkach zapewniających ekspozycję odpowiadającą 5-razowej ekspozycji u ludzi na podstawie AUC_{0-24hr} .

Baloksawir marboksyl nie powodował wad wrodzonych u szczurów i królików.

W badaniu nad rozwojem zarodków i płodów po doustnym podaniu baloksawiru marboksylu szczurom codziennie od 6. do 17. dnia ciąży nie ujawniono objawów toksyczności dla samic i płodów aż do największej badanej dawki zapewniającej ekspozycję odpowiadającą 5-razowej ekspozycji u ludzi na podstawie AUC_{0-24hr} .

U królików dawka zapewniająca ekspozycję odpowiadającą maksymalnie 14-razowej ekspozycji u ludzi na podstawie AUC_{0-24hr} po podaniu maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (MHRD) powodowała toksyczne działanie na samice skutkujące poronieniami i znacząco zwiększoną częstość występowania płodów ze zmiennością w budowie kośćca (żebro szyjne). Te zmiany w obrębie szkieletu są wchłaniane podczas procesu wzrostu przylegającego kręgu szyjnego. Dawka zapewniająca ekspozycję odpowiadającą 6-razowej ekspozycji u ludzi na podstawie AUC_{0-24hr} u królików nie powodowała działań niepożądanych.

Badanie nad rozwojem przedurodzeniowym i pourodzeniowym szczurów nie wykazało niepożądanych działań związanych z baloksawirem marboksylem u samic i młodych aż do największej badanej dawki zapewniającej ekspozycję odpowiadającą 5-razowej ekspozycji u ludzi na podstawie AUC_{0-24hr} .

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Powidon K25 (E1201)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Fumaran sodowo-stearylowy

Otoczka

Hypromeloza (E464)
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Xofluza tabletki powlekane 20 mg i 40 mg
7 lat

Xofluza 80 mg tabletki powlekane
5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (OPA/folia aluminiowa/PVC, uszczelnione folią aluminiową).

Wielkość opakowania

Xofluza 20 mg tabletki powlekane

1 blister zawierający 2 tabletki powlekane

Xofluza 40 mg tabletki powlekane

1 blister zawierający 1 tabletkę powlekaną
1 blister zawierający 2 tabletki powlekane

Xofluza 80 mg tabletki powlekane

1 blister zawierający 1 tabletkę powlekaną

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 stycznia 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xofluza 2 mg/ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Zawiesina doustna zawiera 2 mg/ml baloksawiru marboksylu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każde 20 ml zawiesiny doustnej zawiera 1,03 mmol (czyli 23,6 mg) sodu oraz 700 mg maltitolu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.
Granulat w kolorze od białego do lekko żółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie grypy

Produkt leczniczy Xofluza jest wskazany do stosowania w leczeniu niepowikłanej grypy u pacjentów w wieku 3 tygodni i starszych.

Profilaktyka poekspozycyjna grypy

Produkt leczniczy Xofluza jest wskazany do stosowania w profilaktyce poekspozycyjnej grypy u osób w wieku 3 tygodni i starszych.

Produkt leczniczy Xofluza powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie grypy

Pojedynczą dawkę baloksawiru marboksylu należy przyjąć jak najszybciej w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów.

Profilaktyka poekspozycyjna grypy

Pojedynczą dawkę baloksawiru marboksylu należy przyjąć jak najszybciej w ciągu 48 godzin po bliskim kontakcie z osobą, o której wiadomo lub podejrzewa się, że ma ona gripę (patrz punkt 5.1).

Dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta (w wieku ≥ 3 tygodni)

Zalecana pojedyncza doustna dawka baloksawiru marboksylu jest ustalana w oparciu o masę ciała (patrz Tabela 1).

Dorośli, młodzież i dzieci o masie ciała ≥ 20 kg, którzy są w stanie połykać tabletki, mogą zamiennie otrzymać leczenie produktem leczniczym Xofluza w postaci tabletek w dawce 40 mg lub 80 mg, w zależności od masy ciała pacjenta. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Xofluza w postaci tabletek, aby uzyskać informacje o dawkowaniu.

Tabela 1. Dawkowanie baloksawiru marboksylu w zależności od masy ciała pacjenta (pacjent w wieku ≥ 3 tygodni)

Masa ciała (kg)	Zalecana pojedyncza dawka zawiesiny doustnej	Objętość zawiesiny doustnej*
< 20 kg	2 mg na kg masy ciała	1 ml na kg masy ciała
≥ 20 kg do < 80 kg	40 mg	20 ml
≥ 80 kg	80 mg	40 ml**

*Objętość zawiesiny w butelce po sporządzeniu wynosi 22 ml. Dokładną objętość do podania należy odmierzyć za pomocą doustnego dozownika (dozowników) znajdującego się w opakowaniu. Np. 20 ml zawiesiny stanowi zalecaną pojedynczą dawkę 40 mg.

**Dawka wymaga 2 butelek produktu leczniczego Xofluza granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania wielokrotnych dawek baloksawiru marboksylu w leczeniu niepowikłanej grypy lub w profilaktyce poekspozycyjnej w jakimkolwiek sezonie grypowym.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A i B wg klasyfikacji Childa-Pugha). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności baloksawiru marboksylu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności baloksawiru marboksylu u wcześniaków oraz dzieci w wieku < 3 tygodni. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne lub dojelitowe.

Produkt leczniczy Xofluza może być przyjmowany z pokarmem lub bez (patrz punkt 5.2). Granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej oraz przygotowanej zawiesiny doustnej nie należy mieszać z jedzeniem. Za mieszanie niezgodne z zaleceniami odpowiada przedstawiciel fachowego personelu medycznego lub użytkownik.

Produktu leczniczego Xofluza nie należy przyjmować z produktami, które zawierają kationy wielowartościowe, takimi jak środki przeczyszczające, leki zobojętniające lub doustne suplementy zawierające żelazo, cynk, selen, wapń lub magnez (patrz punkt 4.5).

Zaleca się, by produkt leczniczy Xofluza granulat do sporządzania zawiesiny doustnej został sporządzony przez przedstawiciela fachowego personelu medycznego przed wydaniem leku pacjentowi. Jeśli zawiesina doustna sporządzana jest przez pacjenta lub opiekuna pacjenta, należy zalecić im przeczytanie instrukcji użycia przed przygotowaniem i podaniem leku.

Instrukcja sporządzenia produktu leczniczego Xofluza w postaci granulatu przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Wygląd po sporządzeniu to szarobiała, biała do jasnożółtej, nieprzezroczysta zawiesina.

Zalecaną dawkę można podać przez zgłębnik do żywienia dojelitowego. Przed i po podaniu produktu leczniczego Xofluza zgłębnik należy przepłukać wodą. Aby podać lek należy postępować zgodnie z instrukcją wytwórcy zgłębnika, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 23,6 mg sodu na 20 ml zawiesiny doustnej, co odpowiada 1,2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Maltitol

Ten produkt leczniczy zawiera 700 mg maltitolu na 20 ml zawiesiny doustnej. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na baloksawir marboksyl lub jego aktywny metabolit, baloksawir

Produkty, które zawierają kationy wielowartościowe, mogą zmniejszać stężenie baloksawiru w osoczu. Produktu leczniczego Xofluza nie należy przyjmować z produktami, które zawierają kationy wielowartościowe, takimi jak środki przeczyszczające, leki zobojętniające lub doustne suplementy zawierające żelazo, cynk, selen, wapń lub magnez.

Odpowiedź immunologiczna na wirusa grypy

Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy szczepionkami przeciwko grypie a baloksawirem marboksylem. W badaniach nad grypą naturalnie nabytą, leczenie produktem leczniczym Xofluza nie zaburzało odpowiedzi humoralnej przeciwciał na zakażenie grypą.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania baloksawiru marboksylu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Xofluza w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy baloksawir marboksyl lub baloksawir przenikają do mleka ludzkiego. Baloksawir marboksyl i jego metabolity przenikają do mleka szczurów będących w okresie laktacji.

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i (lub) niemowląt.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Xofluza, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie obserwowano wpływu na płodność samców i samic w badaniach na zwierzętach przeprowadzonych z baloksawirem marboksylem (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Xofluza nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Reakcje nadwrażliwości obserwowano po wprowadzeniu produktu do obrotu i obejmowały one zgłoszenia anafilaksji i (lub) reakcji anafilaktycznych oraz mniej ciężkie postaci reakcji nadwrażliwości, w tym pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy. Spośród tych działań niepożądanych, w badaniach klinicznych obserwowano jedynie pokrzywkę z częstością występowania określoną jako „niezbyt często”.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Wymienione niżej działania niepożądane zaobserwowano po wprowadzeniu baloksawiru marboksylu do obrotu (Tabela 2) na podstawie zgłoszeń spontanicznych i przypadków występujących w programach badań nieinterwencyjnych. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, a kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej częstości występowania działania niepożądane wymieniono według malejącej ciężkości.

Tabela 2. Działania niepożądane obserwowane u osób dorosłych, młodzieży i dzieci po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Działania niepożądane (preferowany termin (PT), MedDRA)	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Anafilaksja	Nieznana
	Reakcje anafilaktyczne	Nieznana
	Nadwrażliwość	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka*	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy	Nieznana

*Częstość występowania pokrzywki jest oparta na danych pochodzących z badań klinicznych u dorosłych i młodzieży. Pozostałe działania niepożądane wymienione powyżej nie były zgłaszane w badaniach klinicznych.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa baloksawiru marboksyłu w populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 3 tygodni do < 12 lat) określono na podstawie danych zebranych z badań dotyczących leczenia oraz profilaktyki poekspozycyjnej oraz pacjentów w wieku 5 lat i starszych z badania dotyczącego transmisji wirusa grypy w gospodarstwach domowych. W tabeli 3 wymieniono działania niepożądane zidentyfikowane na podstawie doświadczeń z badań klinicznych.

Reakcja anafilaktyczna, anafilaksja, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, powiek i warg) były zgłaszane u dzieci i młodzieży po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (patrz Tabela 2).

Tabela 3. Działania niepożądane obserwowane u dzieci na podstawie doświadczeń z badań klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Działania niepożądane (preferowany termin (PT), MedDRA)	Częstość występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
	Wymioty	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Otrzymano doniesienia o przedawkowaniu baloksawiru marboksyłu w badaniach klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. W większości przypadków przedawkowania nie odnotowano działań niepożądanych. Dane są niewystarczające do określenia jakich objawów można oczekiwać w wyniku przedawkowania.

Postępowanie

Brak swoistego antidotum dla produktu leczniczego Xofluza. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć standardowe leczenie wspomagające w zależności od objawów podmiotowych i przedmiotowych występujących u pacjenta.

Nie jest prawdopodobne, aby baloksawir w znaczącym stopniu był usuwany podczas dializy, ze względu na duży stopień wiązania z białkami surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inne leki przeciwwirusowe. Kod ATC: J05AX25.

Mechanizm działania

Baloksawir marboksyl jest prolekiem, który podlega przekształceniu na drodze hydrolizy do baloksawiru, aktywnej postaci o działaniu przeciwgrypowym. Baloksawir oddziałuje na endonukleazę zależną od struktur kap (ang. *cap-dependent endonuclease*, CEN), enzym swoisty dla wirusa grypy w podjednostce kwaśnej polimerazy (PA) wirusowego kompleksu polimerazy RNA i tym samym hamuje transkrypcję genomów wirusa grypy, co prowadzi do zahamowania replikacji wirusa grypy.

Aktywność in vitro

Stężenie baloksawiru powodujące zahamowanie replikacji wirusa o 50% (IC_{50}) wyniosło od 1,4 do 3,1 nmol/l dla wirusów grypy typu A oraz od 4,5 do 8,9 nmol/l dla wirusów grypy typu B w badaniu hamowania enzymu.

W badaniu hodowli komórkowych MDCK (psie komórki nerkowe Madin-Darby'ego) mediana stężenia efektywnego baloksawiru powodującego skuteczne zahamowanie replikacji wirusa o 50% (EC_{50}) wyniosła 0,73 nmol/l (n=31; zakres: 0,20-1,85 nmol/l) dla szczepów podtypu A/H1N1, 0,83 nmol/l (n=33; zakres: 0,35-2,63 nmol/l) dla szczepów podtypu A/H3N2 oraz 5,97 nmol/l (n=30; zakres: 2,67-14,23 nmol/l) dla szczepów typu B.

W badaniu redukcji miana wirusów w komórkach MDCK stężenia efektywne baloksawiru powodujące zahamowanie replikacji wirusa o 90% (EC_{90}) mieściły się w zakresie od 0,46 do 0,98 nmol/l dla wirusów podtypu A/H1N1 oraz A/H3N2, od 0,80 do 3,16 nmol/l dla wirusów ptasiej grypy podtypu A/H5N1 i A/H7N9 oraz od 2,21 do 6,48 nmol/l dla wirusów typu B.

Oporność

Wirusy z mutacjami PA/I38T/F/M/N/S lub z mutacją PA/T20K wyselekcjonowane w warunkach *in vitro* lub w badaniach klinicznych wykazywały zmniejszoną wrażliwość na baloksawir. Mutacje PA/I38T/F/M/N/S prowadziły do wzrostu wartości EC_{50} w zakresie od 11- do 57-krotnie w przypadku wirusów grypy typu A oraz 2- do 8-krotnie w przypadku wirusów grypy typu B. Mutacja PA/T20K prowadziła do 7-krotnego wzrostu wartości EC_{50} w przypadku wirusa grypy typu B.

W czterech badaniach III fazy dotyczących leczenia niepowikłanej grypy oraz w badaniu fazy IIIb dotyczącym transmisji wirusa grypy w gospodarstwach domowych nie wykryto oporności na baloksawir w izolatach w stanie wyjściowym. W dwóch badaniach nad leczeniem baloksawirem marboksylem z udziałem osób dorosłych i młodzieży, powstałe w trakcie mutacje PA/I38T/M/N zostały wykryte u 36/370 (9,7%) oraz u 15/290 (5,2%) pacjentów leczonych baloksawirem marboksylem, ale nie zostały wykryte u żadnego pacjenta stosującego placebo.

W badaniu III fazy z udziałem dzieci w wieku od 1 do < 12 lat (Ministone-2 (CP40563)), wynikające z leczenia mutacje PA/I38T/M/S wykryto u 11 z 57 (19,3%) pacjentów zakażonych grypą w grupie leczonej baloksawirem marboksylem.

W badaniu III fazy z udziałem dzieci w wieku < 1 roku (Ministone-1 (CP40559)), mutacje PA/I38T i PA/T20K wykryto u 2 z 13 (15,4 %) pacjentów zakażonych grypą leczonych baloksawirem marboksylem.

W badaniu III fazy dotyczącym profilaktyki poekspozycyjnej (Blockstone (1719T0834)) mutacje PA/I38T/M zostały wykryte u 10 z 374 (2,7%) pacjentów leczonych baloksawirem marboksylem. Nie wykryto substytucji PA/I38 u pacjentów stosujących placebo, z wyjątkiem 2 pacjentów, którzy otrzymywali baloksawir marboksyl jako lek ratunkowy.

W badaniu fazy IIIb dotyczącym transmisji wirusa grypy w gospodarstwach domowych, mutacje pojawiające się w trakcie leczenia, PA/I38M/N/T zostały wykryte u 15 z 208 pierwszych zdiagnozowanych pacjentów zakażonych wirusem grypy (7,2%) w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl.

Baloksawir wykazuje aktywność *in vitro* przeciwko wirusom grypy opornym na inhibitory neuraminidazy, w tym szczepom z następującymi mutacjami: H274Y w A/H1N1, E119V i R292K w A/H3N2, R152K i D198E w wirusie typu B, H274Y w A/H5N1, R292K w A/H7N9.

Badania kliniczne

Leczenie niepowikłanej grypy

Pacjenci dorośli i młodzież

Capstone 1 (1601T0831) było wieloośrodkowym badaniem III fazy z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w Japonii oraz USA w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pojedynczej doustnej dawki baloksawiru marboksylu w postaci tabletki w porównaniu z placebo i z oseltamiwirem u ogólnie zdrowych dorosłych i młodzieży (w wieku ≥ 12 lat do ≤ 64 lat) z niepowikłaną gripą. Pacjenci zostali przydzieleni losowo do grup otrzymujących baloksawir marboksyl (pacjenci o masie ciała od 40 do <80 kg otrzymali dawkę 40 mg, a pacjenci o masie ciała ≥ 80 kg otrzymali dawkę 80 mg), dawkę 75 mg oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni (wyłącznie jeżeli pacjenci byli w wieku ≥ 20 lat) lub placebo. Dawkowanie nastąpiło w ciągu 48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów.

Łącznie 1436 pacjentów (spośród których 118 było w wieku ≥ 12 lat do ≤ 17 lat) zostało włączonych do badania w sezonie grypowym na półkuli północnej w latach 2016-2017. Dominującym szczepem wirusa grypy w tym badaniu był podtyp A/H3 (84,8% do 88,1%), następnie typ B (8,3% do 9,0%) oraz podtyp A/H1N1pdm (0,5% do 3,0%). Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas do złagodzenia objawów (kaszel, ból gardła, ból głowy, przekrwienie błony śluzowej nosa, gorączka lub dreszcze, bóle mięśni lub stawów oraz zmęczenie) (ang. *time to alleviation of symptoms*, TTAS). Baloksawir marboksyl spowodował statystycznie istotne zmniejszenie TTAS w porównaniu z placebo (Tabela 4).

Tabela 4. Capstone 1: Czas do złagodzenia objawów (baloksawir marboksyl w porównaniu z placebo), populacja ITTI*

Czas do złagodzenia objawów (Mediana [godziny])			
Baloksawir marboksyl 40/80 mg (95% CI) N=455	Placebo (95% CI) N=230	Różnica pomiędzy baloksawirem marboksylem a placebo (95% CI dla różnicy)	Wartość p
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	<0,0001

CI: przedział ufności

*populacja ITTI (ang. *The Intention-to-treat Infected population*): zakażona populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem składała się z pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem grypy, którzy otrzymywali badany produkt leczniczy.

Potwierdzenie grypy było oparte na wynikach RT-PCR w Dniu 1.

Gdy porównano grupę otrzymującą baloksawir marboksyl z grupą przyjmującą oseltamiwir, nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pod względem TTAS (odpowiednio 53,5 godziny w porównaniu z 53,8 godziny).

Mediana (95% CI) TTAS wynosiła 49,3 (44,0; 53,1) oraz 82,1 (69,5; 92,9) godziny u pacjentów, u których objawy występowały przez okres od >0 do ≤24 godzin i 66,2 (54,4; 74,7) oraz 79,4 (69,0; 91,1) godziny u pacjentów, u których objawy występowały przez okres od >24 do ≤48 godzin odpowiednio dla grup otrzymujących baloksawir marboksyl i placebo.

Mediana czasu do ustąpienia gorączki u pacjentów leczonych baloksawirem marboksylem wyniosła 24,5 godziny (95% CI: 22,6; 26,6) w porównaniu z 42,0 godzinami (95% CI: 37,4; 44,6) u pacjentów otrzymujących placebo. Nie odnotowano różnicy pod względem czasu trwania gorączki w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl w porównaniu z grupą otrzymującą oseltamiwir.

Capstone 2 (1602T0832) było wieloośrodkowym badaniem III fazy z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pojedynczej doustnej dawki baloksawiru marboksylu w postaci tabletki w porównaniu z placebo i z oseltamiwirem u dorosłych pacjentów i młodzieży (w wieku ≥12 lat) z niepowikłaną gripą, u których występował co najmniej jeden czynnik predysponujący do rozwoju powikłań. Pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących pojedynczą dawkę doustną baloksawiru marboksylu (w zależności od masy ciała jak w badaniu Capstone 1), dawkę 75 mg oseltamiwiru dwa razy dziennie przez 5 dni lub placebo. Podanie produktu leczniczego nastąpiło w ciągu 48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów.

Spośród łącznie 2184 pacjentów 59 było w wieku ≥12 do ≤17 lat, 446 było w wieku ≥65 do ≤74 lat, 142 było w wieku ≥75 do ≤84 lat i 14 było w wieku ≥85 lat. Dominującym szczepem wirusa grypy w tym badaniu był podtyp A/H3 (46,9% do 48,8%) i wirus grypy typu B (38,3% do 43,5%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był czas do poprawy objawów grypy (kaszel, ból gardła, ból głowy, przekrwienie błony śluzowej nosa, gorączka lub dreszcze, bóle mięśni lub stawów oraz zmęczenie) (ang. *time to improvement of influenza symptoms, TTIS*). Baloksawir marboksyl spowodował statystycznie istotne zmniejszenie TTIS w porównaniu z placebo (Tabela 5).

Tabela 5. Capstone 2: Czas do poprawy objawów grypy (baloksawir marboksyl w porównaniu z placebo), populacja ITTI

Czas do poprawy objawów grypy (Mediana [godziny])			
Baloksawir marboksyl 40/80 mg (95% CI) N=385	Placebo (95% CI) N=385	Różnica pomiędzy baloksawirem marboksylem a placebo (95% CI dla różnicy)	Wartość p
73,2 (67,2; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	<0,0001

Gdy porównano grupę otrzymującą baloksawir marboksyl z grupą otrzymującą oseltamiwir, nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pod względem TTIS (odpowiednio 73,2 godziny w porównaniu z 81,0 godzin).

Mediana (95% CI) TTIS wynosiła 68,6 (62,4; 78,8) oraz 99,1 (79,1; 112,6) godziny u pacjentów, u których objawy występowały przez okres od >0 do ≤24 godzin i 79,4 (67,9; 96,3) oraz 106,7 (92,7; 125,4) godziny u pacjentów, u których objawy występowały przez okres od >24 do ≤48 godzin odpowiednio dla grup otrzymujących baloksawir marboksyl i placebo.

U pacjentów z zakażeniem wirusem typu A/H3 mediana TTIS była mniejsza w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl w porównaniu z grupą placebo, ale nie w porównaniu z grupą otrzymującą oseltamiwir (patrz Tabela 5). W podgrupie pacjentów zakażonych wirusem typu B mediana TTIS była

mniejsza w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl w porównaniu zarówno z grupą otrzymującą placebo, jak i oseltamiwir (patrz Tabela 6).

Tabela 6. Czas do poprawy objawów grypy w zależności od podtypu wirusa, populacja ITTI

Czas do poprawy objawów (godziny) Mediana [95% CI]			
Wirus	Baloksawir marboksyl	Placebo	Oseltamiwir
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

Mediana czasu do ustąpienia gorączki wyniosła 30,8 godziny (95% CI: 28,2; 35,4) w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl w porównaniu z 50,7 godziny (95% CI: 44,6; 58,8) w grupie placebo. Nie zaobserwowano wyraźnych różnic pomiędzy grupą otrzymującą baloksawir marboksyl a grupą otrzymującą oseltamiwir.

Całkowita częstość występowania powikłań grypy (zgon, hospitalizacja, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie oskrzeli i (lub) zapalenie płuc) wyniosła 2,8% (11/388 pacjentów) w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl w porównaniu z 10,4% (40/386 pacjentów) w grupie placebo. Za mniejszą całkowitą częstość występowania powikłań grypy w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl w porównaniu z grupą placebo odpowiadała głównie mniejsza częstość występowania zapalenia oskrzeli (odpowiednio 1,8% w porównaniu z 6,0%) i zapalenia zatok (odpowiednio 0,3% w porównaniu z 2,1%).

Dzieci (w wieku od 1 do < 12 lat)

Ministone-2 (CP40563) było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, prowadzonym w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki pojedynczej doustnej dawki baloksawiru marboksylu w postaci granulat do sporządzania zawiesiny doustnej w porównaniu z oseltamiwirem u ogólnie zdrowych dzieci (w wieku od 1 roku do < 12 lat) z objawami grypopodobnymi.

Łącznie 173 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do leczenia pojedynczą doustną dawką baloksawiru marboksylu ustalaną w oparciu o masę ciała (2 mg/kg mc. u pacjentów o masie ciała < 20 kg lub 40 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 20 kg) lub oseltamiwirem (dawka ustalana w oparciu o masę ciała) podawanym przez 5 dni. Pacjenci mogli otrzymywać paracetamol, w zależności od potrzeb. Do badania włączono pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia powikłań (14% (25/173)). Dominującym szczepem wirusa grypy w tym badaniu był podtyp A/H3. Głównym celem badania było porównanie bezpieczeństwa stosowania pojedynczej dawki baloksawiru marboksylu z 5-dniowym leczeniem oseltamiwirem podawanym dwa razy na dobę. Drugorzędowym celem badania było porównanie skuteczności baloksawiru marboksylu z oseltamiwirem w oparciu o punkty końcowe oceny skuteczności obejmujące czas do złagodzenia przedmiotowych i podmiotowych objawów grypy (kaszel i objawy w obrębie nosa, czas do powrotu do zdrowia i normalnej aktywności oraz czas trwania gorączki).

Czas do złagodzenia przedmiotowych i podmiotowych objawów grypy był porównywalny pomiędzy grupą otrzymującą baloksawir marboksyl (mediana 138,1 godzin [95% CI: 116,6; 163,2]) a grupą otrzymującą placebo (mediana 150 godzin [95% CI: 115,0; 165,7]) (patrz Tabela 7).

Tabela 7 Czas do złagodzenia przedmiotowych i podmiotowych objawów grypy, populacja ITTI

Czas do złagodzenia objawów (Mediana [godziny])	
Baloksawir marboksyl (95% CI) N=80	Oseltamiwir (95% CI) N=43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Mediana czasu trwania gorączki była porównywalna pomiędzy grupą otrzymującą baloksawir marboksyl (41,2 godziny [95% CI: 24,5; 45,7]) a grupą leczoną oseltamiwirem (46,8 godziny [95% CI: 30,0; 53,5]).

Ogólna częstość występowania powikłań związanych z grypą (zgon, hospitalizacja, zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie mózgu/encefalopatia, drgawki gorączkowe, zapalenie mięśni) wynosiła 7,4 % (6/81 pacjentów) w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl i 7 % (3/43 pacjentów) w grupie otrzymującej oseltamiwir. Częstość występowania zapalenia ucha środkowego wynosiła 3,7 % (3/81 pacjentów) w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl i 4,7 % (2/43 pacjentów) w grupie otrzymującej oseltamiwir. W grupie otrzymującej baloksawir marboksyl zapalenie zatok wystąpiło u jednego pacjenta, zapalenie płuc wystąpiło u jednego pacjenta oraz zapalenie oskrzeli wystąpiło u jednego pacjenta, zaś w grupie otrzymującej oseltamiwir napady gorączkowe wystąpiły u jednego pacjenta.

Dzieci (w wieku < 1 roku)

Ministone-1 (CP40559) było wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniem prowadzonym metodą otwartej próby w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, farmakokinetyki i skuteczności pojedynczej doustnej dawki baloksawiru marboksylu u dzieci (w wieku < 1 roku) z objawami grypopodobnymi. Najmłodszy pacjent włączony do badania miał 3 tygodnie. Ekstrapolacja danych dotyczących skuteczności dla grupy wiekowej < 1 roku życia była oparta na dopasowaniu ekspozycji od dorosłych i starszych dzieci.

Łącznie 48 pacjentów otrzymało pojedynczą doustną dawkę baloksawiru marboksylu ustaloną w oparciu o masę ciała i wiek (2 mg/kg mc. dla pacjentów w wieku ≥ 3 miesięcy (N=39), 1 mg/kg mc. dla pacjentów w wieku ≥ 4 tygodni do < 3 miesięcy (N=8) i 1 mg/kg mc. dla pacjentów < 4 tygodni (N=1)). Dominującym szczepem wirusa grypy w tym badaniu był podtyp A/H3. Głównym celem badania była ocena bezpieczeństwa i farmakokinetyki stosowania pojedynczej doustnej dawki baloksawiru marboksylu. Drugorzędowym celem badania była ocena skuteczności baloksawiru marboksylu w oparciu o punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności, obejmujące czas do złagodzenia przedmiotowych i podmiotowych objawów grypy (kaszel i objawy w obrębie nosa, czas do powrotu do normalnego stanu zdrowia i aktywności oraz czas trwania gorączki). Nie stwierdzono żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa.

Profilaktyka poekspozycyjna grypy

Blockstone (1719T0834) było wieloośrodkowym badaniem III fazy z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u 749 uczestników badania w Japonii w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa pojedynczej doustnej dawki baloksawiru marboksylu w postaci tabletki lub granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej w porównaniu z placebo w profilaktyce poekspozycyjnej grypy. Badaniu podlegały osoby pozostające w tym samym gospodarstwie domowym co pierwsi pacjenci ze zdiagnozowaną grypą.

607 uczestników w wieku ≥ 12 lat oraz 142 uczestników w wieku od 1 roku do < 12 lat otrzymało baloksawir marboksyl w zależności od masy ciała, tak jak w badaniach dotyczących leczenia grypy lub placebo. Większość uczestników (73,0%) zostało zakwalifikowanych w ciągu 24 godzin od pojawienia się objawów u pierwszych zdiagnozowanych pacjentów. Dominującym szczepem wirusa

grypy u pierwszych zdiagnozowanych pacjentów był podtyp A/H3 (48,6%) oraz podtyp A/H1N1pdm (47,5%), a następnie grypa typu B (0,7%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek osób w gospodarstwie domowym, które zostały zakażone wirusem grypy i u których wystąpiła gorączka i przynajmniej jeden z objawów ze strony układu oddechowego w okresie od dnia 1. do dnia 10.

Zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie odsetka pacjentów z potwierdzonym laboratoryjnie obrazem klinicznym grypy z 13,6% w grupie placebo do 1,9% w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl (patrz Tabela 8).

Tabela 8. Odsetek uczestników z wirusem grypy, gorączką i przynajmniej jednym objawem ze strony układu oddechowego (baloksawir w porównaniu z placebo)

Odsetek uczestników z wirusem grypy, gorączką i przynajmniej jednym objawem ze strony układu oddechowego (%), populacja mITT*			
Baloksawir marboksyl (95% CI)	Placebo (95% CI)	Skorygowany współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość 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
Odsetek uczestników w wieku ≥12 lat z wirusem grypy, gorączką i przynajmniej jednym objawem ze strony układu oddechowego (%)			
N=303 1,3 (0,4; 3,3)	N=304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	< 0,0001
Odsetek uczestników w wieku od 1 roku do < 12 lat z wirusem grypy, gorączką i przynajmniej jednym objawem ze strony układu oddechowego (%)			
N = 71 4,2 (0,9; 11,9)	N = 71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

*mITT: zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem składała się z losowo przydzielonych uczestników, którzy otrzymali badany produkt leczniczy i dysponowali danymi dotyczącymi skuteczności po rozpoczęciu leczenia wśród członków gospodarstwa domowego u pierwszego chorego, u którego rozpoznano grypę. Populacja mITT została przeanalizowana jako randomizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym baloksawir marboksyl jest w znacznym stopniu przekształcany do swojego aktywnego metabolitu, baloksawiru. Stężenie baloksawiru marboksylu w osoczu jest bardzo małe lub poniżej granicy wykrywalności (<0,100 ng/ml).

Parametry farmakokinetyczne (PK) baloksawiru scharakteryzowano u zdrowych dorosłych osób oraz u pacjentów z objawami grypopodobnymi. Farmakokinetykę baloksawiru najlepiej opisywał model populacyjny farmakokinetyki z dwukompartментowym modelem dystrybucji oraz procesami wchłaniania i eliminacji pierwszego rzędu, obejmujący model sigmoidalny E_{max} do ilościowego określenia dojrzewania klirensu wraz z wiekiem u niemowląt. Stwierdzono, że masa ciała i rasa mają istotny wpływ na farmakokinetykę.

U osób dorosłych po jednorazowym podaniu baloksawiru marboksylu w dawkach terapeutycznych, szacunkowe średnie wartości AUC_{0-inf} baloksawiru wynosiły 9580 i 4750 ng.h/ml, a szacunkowe

średnie wartości $C_{\max}$ wynosiły 95,2 i 62,4 ng/ml odpowiednio w populacji azjatyckiej i w populacjach innych niż azjatycka.

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 80 mg baloksawiru marboksylu czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu ($T_{\max}$) wynosi około 4 godziny na czczo. Nie ustalono biodostępności bezwzględnej baloksawiru po doustnym podaniu baloksawiru marboksylu.

Wpływ pokarmu

W badaniu nad wpływem pokarmu po podaniu baloksawiru marboksylu w dawce 40 mg zdrowym ochotnikom, maksymalne stężenie w osoczu ($C_{\max}$) i pole powierzchni pod krzywą ($AUC_{0-\infty}$) baloksawiru zmniejszyły się odpowiednio o 48 % (średnia geometryczna (CV %) wynosząca 67,6 (40,0) w porównaniu z 130 (24,1) ng/ml) i 36 % (średnia geometryczna (SD) wynosząca 4540 (38,8) w porównaniu z 7090 (19,6) ng.h/ml), gdy produkt leczniczy podawano po posiłku (z posiłkiem o kaloryczności od około 400 do 500 kcal, w tym 150 kcal z tłuszczu) w porównaniu ze stanem na czczo. $T_{\max}$ pozostało niezmienione w obecności pokarmu. W badaniach klinicznych nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w skuteczności pomiędzy przyjęciem baloksawiru z posiłkiem a przyjęciem na czczo.

Dystrybucja

W badaniu w warunkach *in vitro* wiązanie baloksawiru z białkami osocza ludzkiego, głównie albuminami, wynosi 92,9% do 93,9%. Pozorna objętość dystrybucji baloksawiru podczas końcowej fazy eliminacji (V_z/F) po doustnym podaniu pojedynczej dawki baloksawiru marboksylu wynosi około 1180 l u pacjentów rasy kaukaskiej i 647 l u Japończyków. Szacunkowe wartości dla tego parametru farmakokinetyki populacyjnej wynosiły 260 l dla pozornej objętości dystrybucji w kompartmentcie obwodowym (V_p/F) oraz 489 l i 735 l dla pozornej objętości dystrybucji w kompartmentcie centralnym (V_c/F) odpowiednio w populacji azjatyckiej i w populacjach innych niż azjatycka.

Metabolizm

Baloksawir jest metabolizowany głównie przez UGT1A3 do postaci glukuronidu oraz przy niewielkim udziale CYP3A4 do postaci sulfotlenku.

Badania nad interakcjami lekowymi

Na podstawie badań interakcji lekowych w warunkach *in vitro* oraz *in vivo*, nie należy spodziewać się, by baloksawir marboksyl i baloksawir hamowały izoenzymy z rodziny CYP lub UGT, ani by istotnie indukowały aktywność enzymów CYP.

Na podstawie badań białek transportowych w warunkach *in vitro* oraz badań interakcji lekowych w warunkach *in vivo*, nie przewiduje się żadnych istotnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy baloksawirem marboksylem lub baloksawirem a lekami będącymi substratami następujących białek transportowych: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 lub MATE2K.

Wydalanie

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 40 mg baloksawiru marboksylu znakowanego węglem [^{14}C] odsetek całkowitej aktywności promieniotwórczej w kale wyniósł 80,1% podanej dawki, a w moczu wyniósł on 14,7% (3,3% i 48,7% podanej dawki było wydalone w postaci baloksawiru odpowiednio z moczem i kałem).

Eliminacja

W analizach farmakokinetyki populacyjnej pozorny klirens osoczowy (CL/F) baloksawiru oszacowano na 5,47 l/h i 11,02 l/h odpowiednio w populacji azjatyckiej i w populacjach innych niż azjatycka.

Okres półtrwania baloksawiru w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2,z}$) po doustnym podaniu pojedynczej dawki baloksawiru marboksylu wynosi 79,1, 50,3 oraz 29,4 godziny odpowiednio u uczestników dorosłych, młodzieży oraz dzieci, należących do rasy kaukaskiej. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że pozorny klirens baloksawiru po podaniu doustnym (CL/F) i pozorna objętość dystrybucji dla kompartmentu centralnego (V_c/F) zwiększały się wraz z masą ciała z różnymi wykładnikami, dlatego okres półtrwania jest krótszy u pacjentów z niższą masą ciała (tj. krótszy $t_{1/2}$ u dzieci i młodzieży w porównaniu z osobami dorosłymi (patrz Tabela 9 i podpunkt „Rasa” poniżej).

Tabela 9. Okres półtrwania baloksawiru w zależności od wieku i rasy

	<12 lat		≥12 lat	
	Nie-Azjaci	Azjaci	Nie-Azjaci	Azjaci
$t_{1/2}$ (h) Średnia (SD)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

Liniowość lub nieliniowość

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki baloksawiru marboksylu farmakokinetyka baloksawiru jest liniowa w zakresie dawek od 6 mg do 80 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Masa ciała

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej masa ciała jest istotną współzmienną dla farmakokinetyki baloksawiru, niezależnie od wieku. Zalecenia dotyczące dawkowania baloksawiru marboksylu opierają się na masie ciała zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

Płeć

W analizie farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono klinicznie znaczącego wpływu płci na farmakokinetykę baloksawiru. Dostosowanie dawki ze względu na płeć nie jest wymagane.

Rasa

W oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że oprócz masy ciała, rasa jest także niezależną od wieku współzmienną dla CL/F oraz V_c/F baloksawiru; jednak dostosowanie dawki baloksawiru marboksylu ze względu na rasę nie jest wymagane.

Wiek

W analizie farmakokinetyki populacyjnej z wykorzystaniem stężeń baloksawiru w osoczu odnotowanych w badaniach klinicznych u osób w wieku od 1 roku do 85 lat nie zidentyfikowano wieku jako współzmiennnej istotnej dla farmakokinetyki baloksawiru. W analizie farmakokinetyki populacyjnej obejmującej 57 dzieci w wieku poniżej 1 roku, wiek miał istotny wpływ na CL/F baloksawiru; oszacowano, że okres półtrwania dojrzewania klirensu wynosi 38,3 tygodnia. Nie ma jednak wymogu dostosowania dawki baloksawiru marboksylu do wieku.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne baloksawiru uzyskano od pacjentów w wieku od 3 tygodni do < 12 lat. Schemat dawkowania zależny od masy ciała (2 mg/kg mc. u pacjentów o masie ciała do 20 kg i 40 mg u pacjentów o masie ciała $\geq$ 20 kg) skutkuje podobną ekspozycją na baloksawir jak terapeutyczne dawki baloksawiru marboksylu u osób dorosłych (40 mg dla dorosłych pacjentów o masie ciała < 80 mg oraz 80 mg dla pacjentów dorosłych o masie ciała $\geq$ 80 kg) zarówno w populacji azjatyckiej, jak i w populacjach innych niż azjatycka (patrz Tabela 10).

Tabela 10. Średnie (5. – 95. percentyl) parametry farmakokinetyczne baloksawiru u pacjentów pochodzenia innego niż azjatyckie będących w wieku 3 tygodni i starszych otrzymujących pojedyncze, doustne podanie baloksawiru marboksylu

Grupa wiekowa	Grupa dawkowania*	N	AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
22 - < 28 dni	1 mg/kg**	1	2640 [NA;NA]***	66,9 [NA;NA]	8,71 [NA;NA]	5 [NA;NA]	23,4 [NA;NA]
28 dni - <3 miesiące	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 miesiące - < 1 roku	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 lat	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 lat	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 lat	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 lat i powyżej	40 mg	310	3470 [1440;6350]	47,4 [20,6;86,2]	15,4 [6,36;27,8]	4,67 [1,5;10]	47,7 [31,2;67,5]
	80 mg	338	5880 [2270;11200]	73,4 [27,5;141]	26,2 [10,7;49,4]	5,19 [2;11]	52,8 [33,6;76,2]

* Grupy dawkowania oparte na masie ciała: < 20 kg: 2 mg/kg; $\geq$ 20 kg - < 80 kg: 40 mg; $\geq$ 80 kg: 80 mg;

** Dla kategorii wiekowych, w których nie ma obserwacji farmakokinetycznych (PK) przy zalecanej dawce baloksawiru marboksylu, modelowanie populacyjne PK przewiduje, że dawka 2 mg/kg u dzieci w wieku od 22 dni do 3 miesięcy powoduje podobną ekspozycję jak u dorosłych i starszych dzieci.

***NA: Niedostępne

Nie określono farmakokinetyki baloksawiru u dzieci w wieku < 3 tygodni.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne zebrane od 181 pacjentów w wieku $\geq$ 65 lat wskazują, że ekspozycja na baloksawir w osoczu krwi była podobna do ekspozycji u pacjentów w wieku $\geq$ 12 do 64 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie obserwowano klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce baloksawiru u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A i B wg skali Childa-Pugha) w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby.

Nie oceniono farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie oceniono wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę baloksawiru marboksylu i baloksawiru. Nie należy spodziewać się, by zaburzenia czynności nerek zmieniały eliminację baloksawiru marboksylu lub baloksawiru.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności ostrej i toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wydłużenie PT i APTT zaobserwowano u szczurów przy ekspozycji przynajmniej równej ekspozycji u ludzi na podstawie AUC_{0-24h} w warunkach doświadczalnych, tzn. na czczo i gdy pokarm był autoklawowany lub poddany działaniu promieniowania, co spowodowało ograniczenie/niedobór witaminy K. Efekty te nie zostały zaobserwowane w badaniach na małpach przez okres 4 tygodni w najwyższej badanej dawce równoważnej 8-razowej ekspozycji u ludzi na podstawie AUC_{0-24h} . Uważa się, że mają ograniczone znaczenie kliniczne.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczego działania baloksawiru marboksylu.

Prolek baloksawir marboksyl i jego aktywna postać, baloksawir, nie zostały uznane za genotoksyczne, ponieważ uzyskały ujemny wynik testu rewersji mutacji i testu mikrojądrowego z hodowlą komórek ssaków, a baloksawir marboksyl dał ujemny wynik testu mikrojądrowego u gryzoni *in vivo*.

Baloksawir marboksyl nie miał wpływu na płodność, gdy był podawany doustnie samcom i samicom szczurów w dawkach zapewniających ekspozycję odpowiadającą 5-razowej ekspozycji u ludzi na podstawie AUC_{0-24h} .

Baloksawir marboksyl nie powodował wad wrodzonych u szczurów i królików.

W badaniu nad rozwojem zarodków i płodów po doustnym podaniu baloksawiru marboksylu szczurom codziennie od 6. do 17. dnia ciąży nie ujawniono objawów toksyczności dla samic i płodów aż do największej badanej dawki zapewniającej ekspozycję odpowiadającą 5-razowej ekspozycji u ludzi na podstawie AUC_{0-24h} .

U królików dawka zapewniająca ekspozycję odpowiadającą maksymalnie 14-razowej ekspozycji u ludzi na podstawie AUC_{0-24h} po podaniu maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (MHRD) powodowała toksyczne działanie na samicę skutkujące poronieniami i znacząco zwiększoną częstość występowania płodów ze zmiennością w budowie kośćca (żebro szyjne). Te zmiany w obrębie szkieletu są wchłaniane podczas procesu wzrostu przylegającego kręgu szyjnego. Dawka zapewniająca ekspozycję odpowiadającą 6-razowej ekspozycji u ludzi na podstawie AUC_{0-24h} u królików nie powodowała działań niepożądanych.

Badanie nad rozwojem przedurodzeniowym i pourodzeniowym szczurów nie wykazało niepożądanych działań związanych z baloksawirem marboksylem u samic i młodych aż do największej badanej dawki zapewniającej ekspozycję odpowiadającą 5-razowej ekspozycji u ludzi na podstawie AUC_{0-24h} .

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Hypromeloza (E464)
Maltitol (E965)
Mannitol (E421)
Powidon K25 (E1201)
Sodu chlorek
Aromat truskawkowy (w tym glikol propylenowy)
Sukraloza (E955)
Talk (E553b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

Zużyć w przeciągu 10 godzin po sporządzeniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed sporządzeniem: Ten produkt leczniczy nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach temperatury. Butelkę przechowywać szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Po sporządzeniu: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego z zabezpieczoną nakrętką chroniącą przed dostępem dzieci.

Każde pudełko tekturowe zawiera: 1 butelkę, 1 adapter do butelki typu press-in, 1 miarkę, jedną strzykawkę doustną o objętości 3 ml z pomarańczowym tłokiem i jedną strzykawkę doustną o objętości 10 ml z przezroczystym tłokiem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie wstrząsać butelką.
Unikać kontaktu ze skórą.

Zaleca się, by produkt leczniczy Xofluza granulat do sporządzania zawiesiny doustnej został sporządzony przez przedstawiciela fachowego personelu medycznego przed wydaniem leku pacjentowi. W razie konieczności sporządzenia zawiesiny doustnej może także dokonać pacjent lub opiekun pacjenta. Przedstawiciel fachowego personelu medycznego musi poinstruować pacjenta lub jego opiekuna jak przygotować zawiesinę oraz zalecić przeczytanie instrukcji użycia przed przygotowaniem i podaniem leku.

Produkt leczniczy Xofluza granulat do sporządzania zawiesiny doustnej należy zużyć natychmiast lub w przeciągu 10 godzin od sporządzenia. Należy wyrzucić zawiesinę, jeśli nie zostanie zużyta w ciągu 10 godzin od sporządzenia.

Przygotowanie zawiesiny doustnej

- 1 Delikatnie opukać dno butelki, aby poluzować granulat.
- 2 Do granulatu dodać odmierzoną objętość 20 ml wody pitnej, używając miarki.
- 3 Nie wstrząsać butelką.
- 4 Wykonywać delikatne koliste ruchy butelką, aby granulat utworzył jednolitą zawiesinę.
- 5 Na etykiecie butelki napisać „Wyrzucić po godz.” (podając czas 10 godzin po sporządzeniu).
- 6 Wskazać, jaką objętość zawiesiny doustnej (2 mg/ml) należy pobrać, na podstawie masy ciała pacjenta (patrz Tabela 1).

Wygląd po sporządzeniu to szarobiała, biała do jasnożółtej, nieprzezroczysta zawiesina.

Pełne informacje dotyczące przygotowania i podawania produktu leczniczego Xofluza granulat do sporządzania zawiesiny doustnej znajdują się w Instrukcji użycia dołączonej do pudełka tekturowego.

Należy sprawdzić w instrukcji producenta rozmiar i wymiary zgłębnika do żywienia dojelitowego.

W celu podania przez zgłębnik do żywienia dojelitowego należy pobrać zawiesinę za pomocą strzykawki enteralnej. Przepłukać 1 ml wody przed i po podaniu dojelitowym.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1500/005

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 stycznia 2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xofluza 10 mg granulat w saszetce
Xofluza 30 mg granulat w saszetce
Xofluza 40 mg granulat w saszetce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Xofluza 10 mg granulat w saszetce

Każda saszetka zawiera 500 mg granulatu, co odpowiada 10 mg baloksawiru marboksylu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda saszetka 10 mg zawiera mniej niż 1 mmol (23,0 mg) sodu i 175 mg maltitolu.

Xofluza 30 mg granulat w saszetce

Każda saszetka zawiera 1500 mg granulatu, co odpowiada 30 mg baloksawiru marboksylu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda saszetka 30 mg zawiera mniej niż 1 mmol (23,0 mg) sodu i 525 mg maltitolu.

Xofluza 40 mg granulat w saszetce

Każda saszetka zawiera 2000 mg granulatu, co odpowiada 40 mg baloksawiru marboksylu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda saszetka 40 mg zawiera 1,03 mmol (lub 23,6 mg) sodu i 700 mg maltitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat w saszetce.
Granulat w kolorze białym do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie grypy

Produkt leczniczy Xofluza jest wskazany do stosowania w leczeniu niepowikłanej grypy u pacjentów w wieku 3 tygodni i starszych.

Profilaktyka poekspozycyjna grypy

Produkt leczniczy Xofluza jest wskazany do stosowania w profilaktyce poekspozycyjnej grypy u osób w wieku 3 tygodni i starszych.

Produkt leczniczy Xofluza powinien być stosowany zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie grypy

Pojedynczą dawkę baloksawiru marboksylu należy przyjąć jak najszybciej w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów.

Profilaktyka poekspozycyjna grypy

Pojedynczą dawkę baloksawiru marboksylu należy przyjąć jak najszybciej w ciągu 48 godzin po bliskim kontakcie z osobą, o której wiadomo lub podejrzewa się, że ma ona gripę (patrz punkt 5.1).

Dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta (w wieku ≥ 3 tygodni)

Zalecana doustna pojedyncza dawka baloksawiru marboksylu jest ustalana w zależności od masy ciała (patrz Tabela 1).

Dorośli, młodzież i dzieci o masie ciała ≥ 20 kg, którzy są w stanie połykać tabletki, mogą zamiennie otrzymać leczenie produktem leczniczym Xofluza w postaci tabletek w dawce 40 mg lub 80 mg, w zależności od masy ciała pacjenta. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Xofluza w postaci tabletek, aby uzyskać informacje o dawkowaniu.

Tabela 1. Dawkowanie baloksawiru marboksylu w zależności od masy ciała pacjenta (pacjenci w wieku ≥ 3 tygodni)

Masa ciała (kg)	Zalecana pojedyncza dawka baloksawiru marboksylu w zależności od przedziału masy ciała^a
<9 kg	2 mg/kg ^b
≥ 9 kg do <15 kg	20 mg ^c
≥ 15 kg do <20 kg	30 mg
≥ 20 kg do <80 kg	40 mg
≥ 80 kg	80 mg ^d

^a Dawkowanie w oparciu o zakres masy ciała dotyczy masy ciała ≥ 9 kg. Przy masie ciała <9 kg stosuje się dawkę zależną od masy ciała.

^b Przygotowanie i podawanie zawiesiny (2 mg/ml) musi być wykonywane przez przedstawiciela fachowego personelu medycznego. Dawka 2 mg/kg wymaga saszetki 40 mg. Należy podać 1 ml zawiesiny na kg masy ciała (kg mc.), np. dziecko o masie ciała 8 kg musi otrzymać 8 ml zawiesiny.

^c Dawka wymaga 2 opakowań produktu leczniczego Xofluza 10 mg granulat w saszetce.

^d Dawka wymaga 2 opakowań produktu leczniczego Xofluza 40 mg granulat w saszetce.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania wielokrotnych dawek baloksawiru marboksylu w leczeniu niepowikłanej grypy lub w profilaktyce poekspozycyjnej w jakimkolwiek sezonie grypowym.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A i B wg klasyfikacji Childa-Pugha). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności baloksawiru marboksylu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności baloksawiru marboksylu u wcześniaków oraz dzieci w wieku <3 tygodni. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne lub dojelitowe.

Produkt leczniczy Xofluza może być przyjmowany z pokarmem lub bez (patrz punkt 5.2). Granulatu lub mieszaniny granulatu z wodą pitną nie należy mieszać z pokarmem. Za mieszanie niezgodne z zaleceniami odpowiada przedstawiciel fachowego personelu medycznego lub użytkownik.

Produktu leczniczego Xofluza nie należy przyjmować z produktami, które zawierają kationy wielowartościowe, takimi jak środki przeczyszczające, leki zobojętniające lub doustne suplementy zawierające żelazo, cynk, selen lub magnez (patrz punkt 4.5).

Instrukcja dotycząca przygotowania granulatu produktu leczniczego Xofluza przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Zalecaną dawkę można podawać przez zgłębnik do żywienia dojelitowego. Przed i po podaniu produktu leczniczego Xofluza zgłębnik należy przepłukać wodą. Aby podać lek należy postępować zgodnie z instrukcją wytwórcy zgłębnika, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Sód

Granulat 10 mg i 30 mg w saszetce zawiera mniej niż 23 mg sodu na saszetkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Granulat 40 mg w saszetce zawiera 23,6 mg sodu. Odpowiada to 1,2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Maltitol

Produkt leczniczy zawiera 175 mg, 525 mg i 700 mg maltitolu odpowiednio w saszetce granulatu w dawce 10 mg, 30 mg i 40 mg. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na baloksawir marboksyl lub jego aktywny metabolit, baloksawir

Produkty, które zawierają kationy wielowartościowe, mogą zmniejszać stężenie baloksawiru w osoczu. Produktu leczniczego Xofluza nie należy przyjmować z produktami, które zawierają kationy wielowartościowe takimi jak środki przeczyszczające, leki zobojętniające lub doustne suplementy zawierające żelazo, cynk, selen, wapń lub magnez.

Odpowiedź immunologiczna na wirusa grypy

Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy szczepionkami przeciwko grypie a baloksawirem marboksylem. W badaniach nad grypą naturalnie nabytą leczenie produktem leczniczym Xofluza nie zaburzało odpowiedzi humoralnej przeciwciał na zakażenie grypą.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania baloksawiru marboksylu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Xofluza w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy baloksawir marboksyl lub baloksawir przenikają do mleka ludzkiego. Baloksawir marboksyl i jego metabolity przenikają do mleka szczurów będących w okresie laktacji.

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i (lub) niemowląt.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Xofluza, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie obserwowano wpływu na płodność samców i samic w badaniach na zwierzętach przeprowadzonych z baloksawirem marboksylem (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Xofluza nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Reakcje nadwrażliwości obserwowano po wprowadzeniu produktu do obrotu i obejmowały one zgłoszenia anafilaksji i (lub) reakcji anafilaktycznych oraz mniej ciężkie postaci reakcji nadwrażliwości, w tym pokrzywkę lub obrzęk naczynioruchowy. Spośród tych działań niepożądanych, w badaniach klinicznych obserwowano jedynie pokrzywkę z częstością występowania określoną jako „niezbyt często”.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Wymienione niżej działania niepożądane zaobserwowano po wprowadzeniu baloksawiru marboksylu do obrotu (Tabela 2) na podstawie zgłoszeń spontanicznych i przypadków występujących w programach badań nieinterwencyjnych. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, a kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej kategorii częstości występowania działania niepożądane wymieniono według malejącej ciężkości.

Tabela 2. Działania niepożądane obserwowane u osób dorosłych, młodzieży i dzieci po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Działania niepożądane (preferowany termin (PT), MedDRA)	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Anafilaksja	Nieznana
	Reakcje anafilaktyczne	Nieznana
	Nadwrażliwość	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka*	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy	Nieznana

*Częstość występowania pokrzywki jest oparta na danych pochodzących z badań klinicznych u dorosłych i młodzieży. Pozostałe działania niepożądane wymienione powyżej nie były zgłaszane w badaniach klinicznych.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa baloksawiru marboksylu w populacji dzieci i młodzieży (w wieku 3 tygodni do < 12 lat) określono na podstawie danych zebranych z badań dotyczących leczenia oraz profilaktyki poekspozycyjnej oraz pacjentów w wieku 5 lat i starszych z badania dotyczącego transmisji wirusa grypy w gospodarstwach domowych. W tabeli 3 wymieniono działania niepożądane zidentyfikowane na podstawie doświadczeń z badań klinicznych.

Reakcja anafilaktyczna, anafilaksja, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, powiek i warg) były zgłaszane u dzieci po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (patrz Tabela 2).

Tabela 3. Działania niepożądane obserwowane u dzieci na podstawie doświadczeń z badań klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Działania niepożądane (preferowany termin (PT), MedDRA)	Częstość występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
	Wymioty	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Otrzymano doniesienia o przedawkowaniu baloksawiru marboksylu w badaniach klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. W większości przypadków przedawkowania nie odnotowano działań niepożądanych. Dane są niewystarczające do określenia jakich objawów można oczekiwać w wyniku przedawkowania.

Postępowanie

Brak swoistego antidotum dla produktu leczniczego Xofluza. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć standardowe leczenie podtrzymujące w zależności od objawów podmiotowych i przedmiotowych występujących u pacjenta.

Nie jest prawdopodobne, aby baloksawir w znaczącym stopniu był usuwany podczas dializy, ze względu na duży stopień wiązania z białkami surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, inne leki przeciwwirusowe. Kod ATC: J05AX25.

Mechanizm działania

Baloksawir marboksyl jest prolekiem, który podlega przekształceniu na drodze hydrolizy do baloksawiru, aktywnej postaci o działaniu przeciwgrypowym. Baloksawir oddziałuje na endonukleazę zależną od struktur kap (ang. *cap-dependent endonuclease*, CEN), enzym swoisty dla wirusa grypy w podjednostce kwaśnej polimerazy (PA) wirusowego kompleksu polimerazy RNA i tym samym hamuje transkrypcję genomów wirusa grypy, co prowadzi do zahamowania replikacji wirusa grypy.

Aktywność in vitro

Stężenie baloksawiru powodujące zahamowanie replikacji wirusa o 50% (IC₅₀) wyniosło od 1,4 do 3,1 nmol/l dla wirusów grypy typu A oraz od 4,5 do 8,9 nmol/l dla wirusów grypy typu B w badaniu hamowania enzymu.

W badaniu hodowli komórkowych MDCK (psie komórki nerkowe Madin-Darby'ego) mediana stężenia efektywnego baloksawiru powodującego skuteczne zahamowanie replikacji wirusa o 50% (EC₅₀) wyniosła 0,73 nmol/l (n=31; zakres: 0,20-1,85 nmol/l) dla szczepów podtypu A/H1N1, 0,83 nmol/l (n=33; zakres: 0,35-2,63 nmol/l) dla szczepów podtypu A/H3N2 oraz 5,97 nmol/l (n=30; zakres: 2,67-14,23 nmol/l) dla szczepów typu B.

W badaniu redukcji miana wirusów w komórkach MDCK stężenia efektywne baloksawiru powodujące zahamowanie replikacji wirusa o 90% (EC₉₀) mieściły się w zakresie od 0,46 do 0,98 nmol/l dla wirusów podtypu A/H1N1 oraz A/H3N2, od 0,80 do 3,16 nmol/l dla wirusów ptasiej grypy podtypu A/H5N1 i A/H7N9 oraz od 2,21 do 6,48 nmol/l dla wirusów typu B.

Oporność

Wirusy z mutacjami PA/I38T/F/M/N/S lub z mutacją PA/T20K wyselekcjonowane w warunkach *in vitro* lub w badaniach klinicznych wykazywały zmniejszoną wrażliwość na baloksawir. Mutacje PA/I38T/F/M/N/S prowadziły do wzrostu wartości EC₅₀ w zakresie od 11- do 57-krotnie w przypadku wirusów grypy typu A oraz 2- do 8-krotnie w przypadku wirusów grypy typu B. Mutacja PA/T20K prowadziła do 7-krotnego wzrostu wartości EC₅₀ w przypadku wirusa grypy typu B.

W czterech badaniach III fazy dotyczących leczenia niepowikłanej grypy grypy oraz w badaniu fazy IIIb dotyczącym transmisji wirusa grypy w gospodarstwach domowych nie wykryto oporności na baloksawir w izolatach w stanie wyjściowym. W dwóch badaniach nad leczeniem baloksawirem marboksylem z udziałem osób dorosłych i młodzieży, powstałe w trakcie mutacje PA/I38T/M/N zostały wykryte u 36/370 (9,7%) oraz u 15/290 (5,2%) pacjentów leczonych baloksawirem marboksylem, ale nie zostały wykryte u żadnego pacjenta stosującego placebo.

W badaniu III fazy z udziałem dzieci w wieku od 1 do < 12 lat (Ministone-2 (CP40563)), wynikające z leczenia mutacje PA/I38T/M/S wykryto u 11 z 57 (19,3%) pacjentów zakażonych grypą w grupie leczonej baloksawirem marboksylem.

W badaniu III fazy z udziałem dzieci w wieku < 1 roku (Ministone-1 (CP40559)), mutacje PA/I38T i PA/T20K wykryto u 2 z 13 (15,4 %) pacjentów zakażonych grypą leczonych baloksawirem marboksylem.

W badaniu III fazy dotyczącym profilaktyki poekspozycyjnej (Blockstone (1719T0834)) mutacje PA/I38T/M/N zostały wykryte u 10 z 374 (2,7%) pacjentów leczonych baloksawirem marboksylem. Nie wykryto substytucji PA/I38 u pacjentów stosujących placebo, z wyjątkiem 2 pacjentów, którzy otrzymywali baloksawir marboksyl jako lek ratunkowy.

W badaniu fazy IIIb dotyczącym transmisji wirusa grypy w gospodarstwach domowych, mutacje pojawiające się w trakcie leczenia, PA/I38M/N/T zostały wykryte u 15 z 208 pierwszych zdiagnozowanych pacjentów zakażonych wirusem grypy (7,2%) w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl.

Baloksawir wykazuje aktywność *in vitro* przeciwko wirusom grypy opornym na inhibitory neuraminidazy, w tym szczepom z następującymi mutacjami: H274Y w A/H1N1, E119V i R292K w A/H3N2, R152K i D198E w wirusie typu B, H274Y w A/H5N1, R292K w A/H7N9.

Badania kliniczne

Leczenie niepowikłanej grypy

Pacjenci dorośli i młodzież

Capstone 1 (1601T0831) było wieloośrodkowym badaniem III fazy z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w Japonii oraz USA w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pojedynczej doustnej dawki baloksawiru marboksylu w postaci tabletki w porównaniu z placebo i z oseltamiwirem u ogólnie zdrowych dorosłych i młodzieży (w wieku ≥12 lat do ≤64 lat) z

niepowikłaną grypą. Pacjenci zostali przydzieleni losowo do grup otrzymujących baloksawir marboksyl (pacjenci o masie ciała od 40 do <80 kg otrzymali dawkę 40 mg, a pacjenci o masie ciała ≥ 80 kg otrzymali dawkę 80 mg), dawkę 75 mg oseltamiwiru dwa razy na dobę przez 5 dni (wyłącznie jeżeli pacjenci byli w wieku ≥ 20 lat) lub placebo. Dawkowanie nastąpiło w ciągu 48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów.

Łącznie 1436 pacjentów (spośród których 118 było w wieku ≥ 12 lat do ≤ 17 lat) zostało włączonych do badania w sezonie grypowym na półkuli północnej w latach 2016-2017. Dominującym szczepem wirusa grypy w tym badaniu był podtyp A/H3 (84,8% do 88,1%), następnie typ B (8,3% do 9,0%) oraz podtyp A/H1N1pdm (0,5% do 3,0%). Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas do złagodzenia objawów (kaszel, ból gardła, ból głowy, przekrwienie błony śluzowej nosa, gorączka lub dreszcze, bóle mięśni lub stawów oraz zmęczenie) (ang. *time to alleviation of symptoms*, TTAS). Baloksawir marboksyl spowodował statystycznie istotne zmniejszenie TTAS w porównaniu z placebo (Tabela 4).

Tabela 4. Capstone 1: Czas do złagodzenia objawów (baloksawir marboksyl w porównaniu z placebo), populacja ITTI*

Czas do złagodzenia objawów (Mediana [godziny])			
Baloksawir marboksyl 40/80 mg (95% CI) N=455	Placebo (95% CI) N=230	Różnica pomiędzy baloksawirem marboksylem a placebo (95% CI dla różnicy)	Wartość p
53,7 (49,5; 58,5)	80,2 (72,6; 87,1)	-26,5 (-35,8; -17,8)	<0,0001

CI: przedział ufności

* populacja ITTI (ang. *The Intention-to-treat Infected population*): zakażona populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem składała się z pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem grypy, którzy otrzymywali badany produkt leczniczy. Potwierdzenie grypy było oparte na wynikach RT-PCR w Dniu 1.

Gdy porównano grupę otrzymującą baloksawir marboksyl z grupą przyjmującą oseltamiwir, nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pod względem TTAS (odpowiednio 53,5 godziny w porównaniu z 53,8 godziny).

Mediana (95% CI) TTAS wynosiła 49,3 (44,0; 53,1) oraz 82,1 (69,5; 92,9) godziny u pacjentów, u których objawy występowały przez okres od >0 do ≤ 24 godzin i 66,2 (54,4; 74,7) oraz 79,4 (69,0; 91,1) godziny u pacjentów, u których objawy występowały przez okres od >24 do ≤ 48 godzin odpowiednio dla grup otrzymujących baloksawir marboksyl i placebo.

Mediana czasu do ustąpienia gorączki u pacjentów leczonych baloksawirem marboksylem wyniosła 24,5 godziny (95% CI: 22,6; 26,6) w porównaniu z 42,0 godzinami (95% CI: 37,4; 44,6) u pacjentów otrzymujących placebo. Nie odnotowano różnicy pod względem czasu trwania gorączki w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl w porównaniu z grupą otrzymującą oseltamiwir.

Capstone 2 (1602T0832) było wieloośrodkowym badaniem III fazy z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pojedynczej doustnej dawki baloksawiru marboksylu w postaci tabletki w porównaniu z placebo i z oseltamiwirem u dorosłych pacjentów i młodzieży (w wieku ≥ 12 lat) z niepowikłaną grypą, u których występował co najmniej jeden czynnik predysponujący do rozwoju powikłań. Pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących pojedynczą dawkę doustną baloksawiru marboksylu (w zależności od masy ciała jak w badaniu Capstone 1), dawkę 75 mg oseltamiwiru dwa razy dziennie przez 5 dni lub placebo. Podanie produktu leczniczego nastąpiło w ciągu 48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów.

Spośród łącznie 2184 pacjentów 59 było w wieku ≥ 12 do ≤ 17 lat, 446 było w wieku ≥ 65 do ≤ 74 lat, 142 było w wieku ≥ 75 do ≤ 84 lat i 14 było w wieku ≥ 85 lat. Dominującym szczepem wirusa grypy w tym badaniu był podtyp A/H3 (46,9% do 48,8%) i wirus grypy typu B (38,3% do 43,5%). Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas do poprawy objawów grypy

(kaszel, ból gardła, ból głowy, przekrwienie błony śluzowej nosa, gorączka lub dreszcze, bóle mięśni lub stawów oraz zmęczenie) (ang. *time to improvement of influenza symptoms, TTIS*). Baloksawir marboksyl spowodował statystycznie istotne zmniejszenie TTIS w porównaniu z placebo (Tabela 5).

Tabela 5. Capstone 2: Czas do poprawy objawów grypy (baloksawir marboksyl w porównaniu z placebo), populacja ITTI

Czas do poprawy objawów grypy (Mediana [godziny])			
Baloksawir marboksyl 40/80 mg (95% CI) N=385	Placebo (95% CI) N=385	Różnica pomiędzy baloksawirem marboksylem a placebo (95% CI dla różnicy)	Wartość p
73,2 (67,2; 85,1)	102,3 (92,7; 113,1)	-29,1 (-42,8; -14,6)	<0,0001

Gdy porównano grupę otrzymującą baloksawir marboksyl z grupą otrzymującą oseltamiwir nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pod względem TTIS (odpowiednio 73,2 godziny w porównaniu z 81,0 godzin).

Mediana (95% CI) TTAS wynosiła 68,6 (62,4; 78,8) oraz 99,1 (79,1; 112,6) godziny u pacjentów, u których objawy występowały przez okres od >0 do ≤24 godzin i 79,4 (67,9; 96,3) oraz 106,7 (92,7; 125,4) godziny u pacjentów, u których objawy występowały przez okres od >24 do ≤48 godzin odpowiednio dla grup otrzymujących baloksawir marboksyl i placebo.

U pacjentów z zakażeniem wirusem typu A/H3 mediana TTIS była mniejsza w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl w porównaniu z grupą placebo, ale nie w porównaniu z grupą otrzymującą oseltamiwir (patrz Tabela 6). W podgrupie pacjentów zakażonych wirusem typu B mediana TTIS była mniejsza w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl w porównaniu zarówno z grupą otrzymującą placebo, jak i oseltamiwir (patrz Tabela 6).

Tabela 6. Czas do poprawy objawów grypy w zależności od podtypu wirusa, populacja ITTI

Czas do poprawy objawów (godziny) Mediana [95% CI]			
Wirus	Baloksawir marboksyl	Placebo	Oseltamiwir
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

Mediana czasu do ustąpienia gorączki wyniosła 30,8 godziny (95% CI: 28,2; 35,4) w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl w porównaniu z 50,7 godziny (95% CI: 44,6; 58,8) w grupie placebo. Nie zaobserwowano wyraźnych różnic pomiędzy grupą otrzymującą baloksawir marboksyl a grupą otrzymującą oseltamiwir.

Całkowita częstość występowania powikłań grypy (zgon, hospitalizacja, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie oskrzeli i (lub) zapalenie płuc) wyniosła 2,8% (11/388 pacjentów) w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl w porównaniu z 10,4% (40/386 pacjentów) w grupie placebo. Za mniejszą całkowitą częstość występowania powikłań grypy w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl w porównaniu z grupą placebo odpowiadała głównie mniejsza częstość występowania zapalenia oskrzeli (odpowiednio 1,8% w porównaniu z 6,0%) i zapalenia zatok (odpowiednio 0,3% w porównaniu z 2,1%).

Dzieci (w wieku od 1 do <12 lat)

Ministone-2 (CP40563) było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, prowadzonym w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki pojedynczej doustnej dawki baloksawiru marboksylu w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej w porównaniu z oseltamiwirem u ogólnie zdrowych dzieci (w wieku od 1 roku do <12 lat) z objawami grypopodobnymi.

Łącznie 173 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do leczenia pojedynczą doustną dawką baloksawiru marboksylu ustalaną w oparciu o masę ciała (2 mg/kg m.c. u pacjentów o masie ciała <20 kg lub 40 mg u pacjentów o masie ciała ≥20 kg) lub oseltamiwirem (dawka ustalana w oparciu o masę ciała) podawany przez 5 dni. Pacjenci mogli otrzymywać paracetamol, w zależności od potrzeb. Do badania włączono pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia powikłań (14% (25/173)). Dominującym szczepem wirusa grypy w tym badaniu był podtyp A/H3. Głównym celem badania było porównanie bezpieczeństwa stosowania pojedynczej dawki baloksawiru marboksylu z 5-dniowym leczeniem oseltamiwirem podawanym dwa razy na dobę. Drugorzędowym celem badania było porównanie skuteczności baloksawiru marboksylu z oseltamiwirem w oparciu o punkty końcowe oceny skuteczności obejmujące czas do złagodzenia przedmiotowych i podmiotowych objawów grypy (kaszel i objawy w obrębie nosa, czas do powrotu do zdrowia i normalnej aktywności oraz czas trwania gorączki).

Czas do złagodzenia przedmiotowych i podmiotowych objawów grypy był porównywalny pomiędzy grupą otrzymującą baloksawir marboksyl (mediana 138,1 godzin [95% CI: 116,6; 163,2]) a grupą otrzymującą placebo (mediana 150 godzin [95% CI: 115,0; 165,7]) (patrz Tabela 7).

Tabela 7. Czas do złagodzenia przedmiotowych i podmiotowych objawów grypy, populacja ITTI

Czas do złagodzenia objawów (Mediana [godziny])	
Baloksawir marboksyl (95% CI) N=80	Oseltamiwir (95% CI) N=43
138,1 (116,6; 163,2)	150,0 (115,0; 165,7)

Mediana czasu trwania gorączki była porównywalna pomiędzy grupą otrzymującą baloksawir marboksyl (41,2 godziny [95% CI: 24,5; 45,7]) a grupą leczoną oseltamiwirem (46,8 godziny [95% CI: 30,0; 53,5]).

Ogólna częstość występowania powikłań związanych z grypą (zgon, hospitalizacja, zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, zapalenie mózgu/encefalopatia, drgawki gorączkowe, zapalenie mięśni) wynosiła 7,4% (6/81 pacjentów) w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl i 7% (3/43 pacjentów) w grupie otrzymującej oseltamiwir. Częstość występowania zapalenia ucha środkowego wynosiła 3,7% (3/81 pacjentów) w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl i 4,7% (2/43 pacjentów) w grupie otrzymującej oseltamiwir. W grupie otrzymującej baloksawir marboksyl zapalenie zatok wystąpiło u jednego pacjenta, zapalenie płuc wystąpiło u jednego pacjenta oraz zapalenie oskrzeli wystąpiło u jednego pacjenta, zaś w grupie otrzymującej oseltamiwir napady gorączkowe wystąpiły u jednego pacjenta.

Dzieci (w wieku < 1 roku)

Ministone-1 (CP40559) było wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniem prowadzonym metodą otwartej próby w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, farmakokinetyki i skuteczności pojedynczej doustnej dawki baloksawiru marboksylu u dzieci (w wieku < 1 roku) z objawami grypopodobnymi. Najmłodszy pacjent włączony do badania miał 3 tygodnie. Ekstrapolacja danych dotyczących skuteczności dla grupy wiekowej < 1 roku życia była oparta na dopasowaniu ekspozycji od dorosłych i starszych dzieci.

Łącznie 48 pacjentów otrzymało pojedynczą doustną dawkę baloksawiru marboksylu ustaloną w oparciu o masę ciała i wiek (2 mg/kg mc. dla pacjentów w wieku ≥ 3 miesięcy (N=39), 1 mg/kg mc. dla pacjentów w wieku ≥ 4 tygodni do < 3 miesięcy (N=8) i 1 mg/kg mc. dla pacjentów < 4 tygodni (N=1)). Dominującym szczepem wirusa grypy w tym badaniu był podtyp A/H3. Głównym celem badania była ocena bezpieczeństwa i farmakokinetyki stosowania pojedynczej doustnej dawki baloksawiru marboksylu. Drugorzędowym celem badania była ocena skuteczności baloksawiru marboksylu w oparciu o punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności, obejmujące czas do złagodzenia przedmiotowych i podmiotowych objawów grypy (kaszel i objawy w obrębie nosa, czas do powrotu do normalnego stanu zdrowia i aktywności oraz czas trwania gorączki). Nie stwierdzono żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa.

Profilaktyka poekspozycyjna grypy

Blockstone (1719T0834) było wieloośrodkowym badaniem III fazy z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u 749 uczestników w Japonii w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa pojedynczej doustnej dawki baloksawiru marboksylu w postaci tabletki lub granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej w porównaniu z placebo w profilaktyce poekspozycyjnej grypy. Badaniu podlegały osoby pozostające w tym samym gospodarstwie domowym co pierwsi pacjenci ze zdiagnozowaną gripą.

607 uczestników w wieku ≥ 12 lat oraz 142 uczestników w wieku od 1 roku do < 12 lat otrzymało baloksawir marboksyl w zależności od masy ciała, tak jak w badaniach dotyczących leczenia grypy lub placebo. Większość uczestników (73,0%) zostało zakwalifikowanych w ciągu 24 godzin od pojawienia się objawów u pierwszych zdiagnozowanych pacjentów. Dominującym szczepem wirusa grypy u pierwszych zdiagnozowanych pacjentów był podtyp A/H3 (48,6%) oraz podtyp A/H1N1pdm (47,5%), a następnie grypa typu B (0,7%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek osób w gospodarstwie domowym, które zostały zakażone wirusem grypy i u których wystąpiła gorączka i przynajmniej jeden z objawów ze strony układu oddechowego w okresie od dnia 1. do dnia 10.

Zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie odsetka pacjentów z potwierdzonym laboratoryjnie obrazem klinicznym grypy z 13,6% w grupie placebo do 1,9% w grupie otrzymującej baloksawir marboksyl (patrz Tabela 8).

Tabela 8. Odsetek uczestników z wirusem grypy, gorączką i przynajmniej jednym objawem ze strony układu oddechowego (baloksawir w porównaniu z placebo)

Odsetek uczestników z wirusem grypy, gorączką i przynajmniej jednym objawem ze strony układu oddechowego (%), populacja mITT*			
Baloksawir marboksyl (95% CI)	Placebo (95% CI)	Skorygowany współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość 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
Odsetek uczestników w wieku ≥12 lat z wirusem grypy, gorączką i przynajmniej jednym objawem ze strony układu oddechowego (%)			
N=303 1,3 (0,4; 3,3)	N=304 13,2 (9,6; 17,5)	0,10 (0,04; 0,28)	<0,0001
Odsetek uczestników w wieku od 1 roku do <12 lat z wirusem grypy, gorączką i przynajmniej jednym objawem ze strony układu oddechowego (%)			
N=71 4,2 (0,9; 11,9)	N=71 15,5 (8; 26)	0,27 (0,08; 0,90)	0,0339

*mITT: zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem składała się z losowo przydzielonych uczestników, którzy otrzymali badany produkt leczniczy i dysponowali danymi dotyczącymi skuteczności po rozpoczęciu leczenia wśród członków gospodarstwa domowego u pierwszego chorego, u którego rozpoznano grypę. Populacja mITT została przeanalizowana jako randomizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym baloksawir marboksyl jest w dużym stopniu przekształcany do swojego aktywnego metabolitu, baloksawiru. Stężenie baloksawiru marboksylu w osoczu jest bardzo małe lub poniżej granicy wykrywalności (<0,100 ng/ml).

Parametry farmakokinetyczne (PK) baloksawiru scharakteryzowano u zdrowych dorosłych osób oraz u pacjentów z objawami grypopodobnymi. Farmakokinetykę baloksawiru najlepiej opisywał model populacyjny farmakokinetyki z dwukompartментowym modelem dystrybucji oraz procesami wchłaniania i eliminacji pierwszego rzędu, obejmujący model sigmoidalny E_{max} do ilościowego określenia dojrzewania klirensu wraz z wiekiem u niemowląt. Stwierdzono, że masa ciała i rasa mają istotny wpływ na farmakokinetykę.

U dorosłych po jednorazowym podaniu baloksawiru marboksylu w dawkach terapeutycznych, szacunkowe średnie wartości AUC_{0-inf} baloksawiru wynosiły 9580 i 4750 ng.hr/ml, a szacunkowe średnie wartości C_{max} wynosiły 95,2 i 62,4 ng/ml odpowiednio w populacji azjatyckiej i w populacjach innych niż azjatycka.

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 80 mg baloksawiru marboksylu czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynosi około 4 godziny na czczo. Nie ustalono biodostępności bezwzględnej baloksawiru po doustnym podaniu baloksawiru marboksylu.

Wpływ pokarmu

W badaniu nad wpływem pokarmu po podaniu baloksawiru marboksylu w dawce 40 mg zdrowym ochotnikom, maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) i pole powierzchni (AUC_{0-inf}) baloksawiru zmniejszyły się odpowiednio o 48% (średnia geometryczna (CV%) wynosząca 67,6 (40,0) w porównaniu z 130 (24,1) ng/ml) i 36% (średnia geometryczna (SD) wynosząca 4540 (38,8) w porównaniu z 7090 (19,6) ng.hr/ml, gdy produkt leczniczy podawano po posiłku (z posiłkiem o kaloryczności od około 400 do 500 kcal, w tym 150 kcal z tłuszczu) w porównaniu z podaniem na

czczo. T_{max} pozostało niezmienione w obecności pokarmu. W badaniach klinicznych nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w skuteczności pomiędzy przyjęciem baloksawiru z posiłkiem a przyjęciem na czczo.

Dystrybucja

W badaniu w warunkach *in vitro* wiązanie baloksawiru z białkami surowicy ludzkiej, głównie albuminami, wynosi 92,9% do 93,9%. Pozorna objętość dystrybucji baloksawiru w okresie półtrwania w fazie końcowej (V_z/F) po doustnym podaniu pojedynczej dawki baloksawiru marboksylu wynosi około 1180 l u pacjentów rasy kaukaskiej i 647 l u Japończyków. Szacunkowe wartości dla tego parametru farmakokinetyki populacyjnej wynosiły 260 l dla pozornej objętości dystrybucji w kompartmencie obwodowym (V_p/F) oraz 489 l i 735 l dla pozornej objętości dystrybucji w kompartmencie centralnym (V_c/F) odpowiednio w populacji azjatyckiej i w populacjach innych niż azjatycka.

Metabolizm

Baloksawir jest metabolizowany głównie przez UGT1A3 do postaci glukuronidu oraz przy niewielkim udziale CYP3A4 do postaci sulfotlenku.

Badania nad interakcjami lekowymi

Na podstawie badań interakcji lekowych w warunkach *in vitro* oraz *in vivo*, nie należy spodziewać się, by baloksawir marboksyl i baloksawir hamowały izoenzymy z rodziny CYP lub UGT, ani by istotnie indukowały aktywność enzymów CYP.

Na podstawie badań białek transportowych w warunkach *in vitro* oraz badań interakcji lekowych w warunkach *in vivo*, nie przewiduje się żadnych istotnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy baloksawirem marboksylem lub baloksawirem a lekami będącymi substratami następujących białek transportowych: OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 i MATE2K.

Wydalanie

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 40 mg baloksawiru marboksylu znakowanego węglem [^{14}C] odsetek całkowitej aktywności promieniotwórczej w kale wyniósł 80,1% podanej dawki, a w moczu wyniósł on 14,7% (3,3% i 48,7% podanej dawki było wydalone w postaci baloksawiru odpowiednio z moczem i kałem).

Eliminacja

W analizach farmakokinetyki populacyjnej pozorny klirens osoczowy (CL/F) baloksawiru oszacowano na 5,47 l/h i 11,02 l/h odpowiednio w populacji azjatyckiej i w populacjach innych niż azjatycka.

Okres półtrwania baloksawiru w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2,z}$) po doustnym podaniu pojedynczej dawki baloksawiru marboksylu wynosi 79,1, 50,3 oraz 29,4 godziny odpowiednio u uczestników dorosłych, młodzieży oraz dzieci, należących do rasy kaukaskiej. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że pozorny klirens baloksawiru po podaniu doustnym (CL/F) i pozorna objętość dystrybucji dla kompartamentu centralnego (V_c/F) zwiększały się wraz z masą ciała z różnymi wykładnikami, dlatego okres półtrwania jest krótszy u pacjentów z niższą masą ciała (tj. krótszy $t_{1/2}$ u dzieci i młodzieży w porównaniu z osobami dorosłymi (patrz Tabela 9 i podpunkt „Rasa” poniżej).

Tabela 9. Okres półtrwania baloksawiru w zależności od wieku i rasy

	<12 lat		≥12 lat	
	Nie-Azjaci	Azjaci	Nie-Azjaci	Azjaci
t_{1/2} (h) Średnia (SD)	29,4 (9,9)	35,6 (8,17)	50,3 (12,6)	59,6 (13,5)

Liniowość lub nieliniowość

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki baloksawiru marboksylu farmakokinetyka baloksawiru jest liniowa w zakresie dawek od 6 mg do 80 mg.

Szczególne grupy pacjentów*Masa ciała*

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej masa ciała jest istotną współzmienną dla farmakokinetyki baloksawiru, niezależnie od wieku. Zalecenia dotyczące dawkowania baloksawiru marboksylu opierają się na masie ciała zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

Płeć

W analizie farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono klinicznie znaczącego wpływu płci na farmakokinetykę baloksawiru. Dostosowanie dawki ze względu na płeć nie jest wymagane.

Rasa

W oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że oprócz masy ciała, rasa jest także niezależną od wieku współzmienną dla CL/F oraz Vc/F baloksawiru; jednak dostosowanie dawki baloksawiru marboksylu ze względu na rasę nie jest wymagane.

Wiek

W analizie farmakokinetyki populacyjnej z wykorzystaniem stężeń baloksawiru w osoczu odnotowanych w badaniach klinicznych u osób w wieku od 1 do 85 lat nie zidentyfikowano wieku jako współzmiennnej istotnej dla farmakokinetyki baloksawiru. W analizie farmakokinetyki populacyjnej obejmującej 57 dzieci w wieku poniżej 1 roku, wiek miał istotny wpływ na CL/F baloksawiru; oszacowano, że okres półtrwania dojrzewania klirensu wynosi 38,3 tygodnia. Nie ma jednak wymogu dostosowania dawki baloksawiru marboksylu do wieku.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne baloksawiru uzyskano od pacjentów w wieku od 3 tygodni do <12 lat. Schemat dawkowania zależny od masy ciała (2 mg/kg mc. u pacjentów o masie ciała do 20 kg i 40 mg u pacjentów o masie ciała ≥20 kg) skutkuje podobną ekspozycją na baloksawir jak terapeutyczne dawki baloksawiru marboksylu u osób dorosłych (40 mg dla dorosłych pacjentów o masie ciała <80 kg oraz 80 mg dla dorosłych pacjentów o masie ciała ≥80 kg) zarówno w populacji azjatyckiej, jak i w populacjach innych niż azjatycka (patrz Tabela 10).

Tabela 10. Średnie (5. – 95. percentyl) parametry farmakokinetyczne baloksawiru u pacjentów pochodzenia innego niż azjatyckie będących w wieku 3 tygodni i starszych otrzymujących pojedyncze, doustne podanie baloksawiru marboksylu

Grupa wiekowa	Grupa dawkowania*	N	AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
22 - <28 dni	1 mg/kg**	1	2640 [NA; NA]****	66,9 [NA; NA]	8,71 [NA; NA]	5 [NA; NA]	23,4 [NA; NA]
28 dni - <3 miesiące	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 miesiące - <1 roku	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 lat	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 lat	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 lat	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 lat i powyżej	40 mg	310	3470 [1440; 6350]	47,4 [20,6; 86,2]	15,4 [6,36; 27,8]	4,67 [1,5; 10]	47,7 [31,2; 67,5]
	80 mg	338	5880 [2270; 11200]	73,4 [27,5; 141]	26,2 [10,7; 49,4]	5,19 [2; 11]	52,8 [33,6; 76,2]

* Grupy dawkowania oparte na masie ciała: <20 kg: 2 mg/kg; ≥20 kg - <80 kg: 40 mg; ≥80 kg: 80 mg;

** Dla kategorii wiekowych, w których nie ma obserwacji farmakokinetycznych (PK) przy zalecanej dawce baloksawiru marboksylu, modelowanie populacyjne PK przewiduje, że dawka 2 mg/kg u dzieci w wieku od 22 dni do 3 miesięcy powoduje podobną ekspozycję jak u dorosłych i starszych dzieci.

NA: Niedostępne

Nie określono farmakokinetyki baloksawiru u dzieci w wieku <3 tygodni.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane farmakokinetyczne zebrane od 181 pacjentów w wieku ≥65 lat wskazują, że ekspozycja na baloksawir w osoczu krwi była podobna do ekspozycji u pacjentów w wieku ≥12 do 64 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce baloksawiru u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A i B wg skali Childa-Pugha) w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby.

Nie oceniono farmakokinetyki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie oceniono wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę baloksawiru marboksylu i baloksawiru. Nie należy spodziewać się, by zaburzenia czynności nerek zmieniały eliminację baloksawiru marboksylu lub baloksawiru.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności ostrej i toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wydłużenie PT i APTT zaobserwowano u szczurów przy ekspozycji przynajmniej równej ekspozycji u ludzi na podstawie AUC_{0-24h} w warunkach doświadczalnych, tzn. na czczo i gdy pokarm był autoklawowany lub poddany działaniu promieniowania, co spowodowało ograniczenie/niedobór witaminy K. Efekty te nie zostały zaobserwowane w badaniach na małpach przez okres 4 tygodni w najwyższej badanej dawce równoważnej 8-razowej ekspozycji u ludzi na podstawie AUC_{0-24h} . Uważa się, że mają ograniczone znaczenie kliniczne.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczego działania baloksawiru marboksylu.

Prolek baloksawir marboksyl i jego aktywna postać, baloksawir, nie zostały uznane za genotoksyczne, ponieważ uzyskały ujemny wynik testu rewersji mutacji i testu mikrojądrowego z hodowlą komórek ssaków, a baloksawir marboksyl dał ujemny wynik testu mikrojądrowego u gryzoni *in vivo*.

Baloksawir marboksyl nie miał wpływu na płodność, gdy był podawany doustnie samcom i samicom szczurów w dawkach zapewniających ekspozycję odpowiadającą 5-razowej ekspozycji u ludzi na podstawie AUC_{0-24hr} .

Baloksawir marboksyl nie powodował wad wrodzonych u szczurów i królików.

W badaniu nad rozwojem zarodków i płodów po doustnym podaniu baloksawiru marboksylu szczurom codziennie od 6. do 17. dnia ciąży nie ujawniono objawów toksyczności dla samic i płodów aż do największej badanej dawki zapewniającej ekspozycję odpowiadającą 5-razowej ekspozycji u ludzi na podstawie AUC_{0-24hr} .

U królików dawka zapewniająca ekspozycję odpowiadającą maksymalnie 14-razowej ekspozycji u ludzi na podstawie AUC_{0-24hr} po podaniu maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (MHRD) powodowała toksyczne działanie na samicę skutkujące poronieniami i znacząco zwiększoną częstość występowania płodów ze zmiennością w budowie kośćca (żebro szyjne). Te zmiany w obrębie szkieletu są wchłaniane podczas procesu wzrostu przylegającego kręgu szyjnego. Dawka zapewniająca ekspozycję odpowiadającą 6-razowej ekspozycji u ludzi na podstawie AUC_{0-24hr} u królików nie powodowała działań niepożądanych.

Badanie nad rozwojem przedurodzeniowym i pourodzeniowym szczurów nie wykazało niepożądanych działań związanych z baloksawirem marboksylem u samic i młodych aż do największej badanej dawki zapewniającej ekspozycję odpowiadającą 5-razowej ekspozycji u ludzi na podstawie AUC_{0-24hr} .

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Hypromeloza (E464)
Maltitol (E965)
Mannitol (E421)
Powidon K25 (E1201)
Sodu chlorek
Aromat truskawkowy (w tym glikol propylenowy)
Sukraloza (E955)
Talk (E553b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Xofluza 10 mg, 30 mg i 40 mg granulat jest dostępny w saszetkach z folii laminowanej (tereftalan polietylenu/aluminium/polietylen) w pudełkach tekturowych. Każde pudełko tekturowe zawiera 1 (30 mg lub 40 mg) lub 2 (10 mg) saszetki.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Unikać kontaktu ze skórą.

Produkt leczniczy Xofluza granulat należy przyjmować / podawać natychmiast po wymieszaniu go z wodą pitną.

Przygotowanie zawiesiny doustnej, 2 mg/ml (dla pacjentów o masie ciała <9 kg)

Przygotowanie i podanie produktu musi być wykonane przez fachowy personel medyczny.

W celu przygotowania i podania produktu zaleca się użycie szklanej butelki (np. 50 ml), odpowiedniego adaptera do butelki typu press-in i strzykawki.

1. Dla dawki 2 mg/kg mc. należy używać tylko 40 mg granulatu w saszetce.
2. Opukać saszetkę palcami, aby upewnić się, że granulat znajduje się po jednej stronie saszetki.
3. Otworzyć saszetkę i wsypać granulat do butelki. Opukać saszetkę palcami, aby upewnić się, że cały granulat został wsypany do butelki.
4. Uzupełnić granulat odmierzoną objętością 18,5 ml wody pitnej.
5. Nie wstrząsać butelką.
6. Wykonywać delikatne koliste ruchy butelką, aby granulat utworzył jednolitą zawiesinę.
7. Odmierzyć właściwą objętość zawiesiny strzykawką doustną (podanie doustne) lub strzykawką enteralną (podanie dojelitowe) i natychmiast podać. Należy podać 1 ml zawiesiny na kg masy ciała (kg mc.), np. dziecko o masie ciała 8 kg powinno otrzymać 8 ml zawiesiny. Jeśli zawiesina nie zostanie zużyta w ciągu 10 godzin od przygotowania, należy ją wyrzucić.

Po przygotowaniu zawiesiny do podania i podaniu odpowiedniej objętości nie można jej używać ponownie. Pozostałą ilość zawiesiny należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Przygotowanie granulatu (dla pacjentów o masie ciała ≥ 9 kg)

Przygotowanie i podawanie leku przez pacjenta lub opiekuna

1. Opukać saszetkę palcami, aby upewnić się, że granulat znajduje się po jednej stronie saszetki. W zależności od dawki mogą być potrzebne dwie saszetki (patrz Tabela 1).
 - 1a. Do przygotowania dawki 20 mg należy użyć dwóch 10 mg saszetek zgodnie z poniższą instrukcją. Saszetki należy przygotowywać razem.
 - 1b. Do przygotowania dawki 80 mg należy użyć dwóch 40 mg saszetek. Saszetki należy przygotowywać osobno. Należy wykonać kroki 2-8, aby przyjąć pierwszą saszetkę, a następnie powtórzyć kroki 2-8, aby przyjąć drugą saszetkę.
2. Otworzyć saszetkę (saszetki) i wsypać granulat do małej filiżanki zawierającej niewielką ilość wody pitnej (tj. 1 łyżka stołowa, około 15-20 ml).
3. Opukać saszetkę(i) palcami, aby upewnić się, że cały granulat został wsypany do filiżanki.
4. Delikatnie obracać filiżankę przez 1 minutę lub do całkowitego rozpuszczenia granulatu.
5. Wypić natychmiast.
6. Uzupełnić filiżankę wodą pitną o objętości około 15-20 ml i obracać w celu uzyskania resztek granulatu.
7. Wypić natychmiast.
8. Powtórzyć kroki 6 i 7 jeszcze raz, jeśli w filiżance nadal znajduje się granulat.

Pełne informacje dotyczące przygotowania i podawania produktu leczniczego Xofluza granulat znajdują się w Instrukcji użycia dołączonej do pudełka tekturowego.

Należy sprawdzić w instrukcji producenta rozmiar i wymiary zgłębnika do żywienia dojelitowego.

W celu podania przez zgłębnik do żywienia dojelitowego należy pobrać granulat zmieszany z wodą za pomocą strzykawki enteralnej. Przeplukać 1 ml wody przed i po podaniu dojelitowym.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 stycznia 2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xofluza 20 mg tabletki powlekane
baloksawir marboksyl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg baloksawiru marboksylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji, patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

2 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie doustne
Należy przyjmować obie tabletki jako pojedynczą dawkę

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1500/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

xofluza 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xofluza 20 mg tabletki powlekane
baloksawir marboksyl

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xofluza 40 mg tabletki powlekane
baloksawir marboksyl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg baloksawiru marboksylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji, patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

2 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie doustne
Należy przyjmować obie tabletki jako pojedynczą dawkę

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1500/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

xofluza 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xofluza 40 mg tabletki powlekane
baloksawir marboksyl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg baloksawiru marboksylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji, patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1500/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

xofluza 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xofluza 40 mg tabletki powlekane
baloksawir marboksyl

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xofluza 80 mg tabletki powlekane
baloksawir marboksył

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 80 mg baloksawiru marboksyłu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji, patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1500/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

xofluza 80 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xofluza 80 mg tabletki powlekane
baloksawir marboksyl

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xofluza 2 mg/ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
baloksawir marboksyl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 butelka zawiera 40 mg baloksawiru marboksylu
Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 2 mg baloksawiru marboksylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także sól i maltitol (E965)
Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
1 butelka
Zawiera także 1 miarkę, 1 adapter do butelki typu press-in, 2 strzykawki doustne (3 ml i 10 ml)

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie doustne lub dojelitowe po sporządzeniu

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Unikać kontaktu ze skórą

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Butelkę przechowywać szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią
Po sporządzeniu: Nie wstrząsać. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C i zużyć w ciągu 10 godzin

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wyrzucić zawiesinę, jeśli nie zostanie podana w ciągu 10 godzin od sporządzenia

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1500/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

xofluza 2 mg/ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xofluza 2 mg/ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
baloksawir marboksyl

2. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie doustne i dojelitowe po sporządzeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Wyrzucić po (gg:mm)

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Zawiera 40 mg baloksawiru marboksylu

6. INNE

Butelkę przechowywać szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią

Po sporządzeniu: Nie wstrząsać. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C i zużyć w ciągu
10 godzin

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xofluza 10 mg granulat w saszetce
baloksawir marboksyl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

1 saszetka zawiera 10 mg baloksawiru marboksylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także maltitol (E965).
Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat w saszetce
2 saszetki

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie doustne lub dojelitowe po wymieszaniu z wodą

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Unikać kontaktu granulatu (i płynu po wymieszaniu) ze skórą.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1500/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

xofluza 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Xofluza 10 mg granulat w saszetce
baloksawir marboksyl
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xofluza 30 mg granulat w saszetce
baloksawir marboksyl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

1 saszetka zawiera 30 mg baloksawiru marboksylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także maltitol (E965).
Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat w saszetce
1 saszetka

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie doustne lub dojelitowe po zmieszaniu z wodą

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Unikać kontaktu granulatu (i płynu po wymieszaniu) ze skórą.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1500/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

xofluza 30 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Xofluza 30 mg granulat w saszetce
baloksawir marboksyl
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xofluza 40 mg granulat w saszetce
baloksawir marboksyl

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

1 saszetka zawiera 40 mg baloksawiru marboksylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także maltitol (E965).
Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat w saszetce
1 saszetka

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie doustne lub dojelitowe po zmieszaniu z wodą

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Unikać kontaktu granulatu (i płynu po wymieszaniu) ze skórą.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1500/008

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

xofluza 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Xofluza 40 mg granulat w saszetce
baloksawir marboksyl
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Xofluza 20 mg tabletki powlekane

Xofluza 40 mg tabletki powlekane

baloksawir marboksyl

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Xofluza i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Xofluza
3. Jak przyjmować lek Xofluza
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xofluza
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Xofluza i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Xofluza

Lek Xofluza zawiera baloksawir marboksyl. Jest to rodzaj leku przeciwwirusowego zwany „inhibitorem endonukleazy zależnej od struktury kap”.

Lek Xofluza jest stosowany w celu leczenia i zapobiegania grypie. Ten lek hamuje rozprzestrzenianie się wirusa grypy w organizmie i pomaga skrócić czas do ustąpienia objawów.

W jakim celu stosuje się lek Xofluza

- Lek Xofluza jest stosowany w leczeniu grypy u pacjentów w wieku 3 tygodni i starszych, u których objawy grypy występują od mniej niż 48 godzin.
- Lek Xofluza jest stosowany w zapobieganiu grypie u osób w wieku 3 tygodni i starszych, które miały bliski kontakt z osobą, o której wiadomo lub istnieje podejrzenie, że ma gripę.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Xofluza

Kiedy nie przyjmować leku Xofluza:

- jeśli pacjent ma uczulenie na baloksawir marboksyl lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Xofluza należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Niemowlęta i Dzieci

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 3 tygodni, ponieważ działania leku Xofluza w tej grupie wiekowej nie są znane.

Lek Xofluza a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy przyjmować leku Xofluza z:

- środkami przeczyszczającymi, lekami zubożniającymi lub doustnymi suplementami zawierającymi żelazo, cynk, selen, wapń lub magnez.

Wymienione wyżej leki mogą osłabiać działanie leku Xofluza.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, w celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania leku Xofluza. Należy poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, by lek Xofluza zmieniał zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Xofluza zawiera laktozę

Lek Xofluza zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek Xofluza zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Xofluza

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Kiedy przyjmować lek Xofluza

W leczeniu grypy lek Xofluza należy przyjmować w pojedynczej dawce najszybciej jak to możliwe w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów grypy.

W zapobieganiu grypie lek Xofluza należy przyjmować w pojedynczej dawce najszybciej jak to możliwe w ciągu 48 godzin po narażeniu na kontakt z zakażoną osobą.

Jaką ilość leku Xofluza należy przyjąć

Dawka leku Xofluza zależy od masy ciała pacjenta. Lekarz lub farmaceuta powiedzą pacjentowi jaką dawkę leku należy przyjąć.

Masa ciała pacjenta	Dawka leku Xofluza
< 20 kg	Patrz ulotka dołączona do opakowania Xofluza granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
≥ 20 kg do < 80 kg	Pojedyncza dawka 40 mg przyjmowana jako - 2 tabletki po 20 mg
80 kg lub więcej	Pojedyncza dawka 80 mg przyjmowana jako - 2 tabletki po 40 mg

Lek Xofluza może być przyjmowany z pokarmem lub bez (tzn. albo na pusty żołądek albo po spożyciu posiłku). Tabletki należy przyjmować w całości z niewielką ilością wody.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Xofluza

Jeśli pacjent przypadkowo zażyje większą dawkę leku niż dawka zalecana, należy zwrócić się o poradę do lekarza lub farmaceuty.

Pominięcie przyjęcia leku Xofluza

Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku, powinien przyjąć lek tak szybko, jak to możliwe.

W celu leczenia grypy, lek Xofluza należy przyjąć w ciągu 48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów grypy.

W celu zapobiegania grypie, lek Xofluza należy przyjąć w ciągu 48 godzin po bliskim kontakcie z osobą, o której wiadomo lub istnieje podejrzenie, że ma grypę.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Dorośli, młodzież i dzieci

Należy natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych:

- Ciężka reakcja alergiczna (anafilaksja) z takimi objawami, jak obrzęk twarzy lub skóry, swędzące wysypki, niskie ciśnienie krwi i trudności z oddychaniem

Częstość występowania tych działań niepożądanych nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Inne możliwe działania niepożądane:

Poniższe działanie niepożądane jest **niezbyt częste** (może dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):

- Swędząca wysypka

Dzieci (w wieku od 3 tygodni do < 12 lat)

Poniższe działania niepożądane są **częste** (mogą wystąpić nawet u 1 na 10 pacjentów):

- Biegunka, wysypka i wymioty

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xofluza

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku tekturowym po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xofluza

- Substancją czynną leku jest baloksawir marboksyl.
- Każda 20 mg tabletki powlekana zawiera 20 mg baloksawiru marboksylu. Każda 40 mg tabletki powlekana zawiera 40 mg baloksawiru marboksylu.
- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „Lek Xofluza zawiera laktozę”), kroscarmeloza sodowa ((E468), patrz punkt 2 „Lek Xofluza zawiera sól”), powidon (K25) (E1201), celuloza mikrokrystaliczna (E460), fumaran sodowo-stearylowy w rdzeniu tabletki oraz hypromeloza (E464), talk (E553b) i tytanu dwutlenek (E171) w otoczce.

Jak wygląda lek Xofluza i co zawiera opakowanie

Tabletki Xofluza 20 mg to podłużne tabletki powlekane w kolorze białym do jasnożółtego oznakowane „⊗ 772” na jednej stronie i „20” na drugiej stronie tabletki.

Xofluza 20 mg tabletki powlekane są dostępne w blistrach zawierających 2 tabletki.

Tabletki Xofluza 40 mg to podłużne tabletki powlekane w kolorze białym do jasnożółtego oznakowane „BXM40” na jednej stronie tabletki.

Xofluza 40 mg tabletki powlekane są dostępne w blistrach zawierających 2 tabletki.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Xofluza 40 mg tabletki powlekane

Xofluza 80 mg tabletki powlekane

baloksawir marboksyl

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Xofluza i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Xofluza
3. Jak przyjmować lek Xofluza
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xofluza
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Xofluza i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Xofluza

Lek Xofluza zawiera baloksawir marboksyl. Jest to rodzaj leku przeciwwirusowego zwany „inhibitorem endonukleazy zależnej od struktury kap”.

Lek Xofluza jest stosowany w celu leczenia i zapobiegania grypie. Ten lek hamuje rozprzestrzenianie się wirusa grypy w organizmie i pomaga skrócić czas do ustąpienia objawów.

W jakim celu stosuje się lek Xofluza

- Lek Xofluza jest stosowany w leczeniu grypy u pacjentów w wieku 3 tygodni i starszych, u których objawy grypy występują od mniej niż 48 godzin.
- Lek Xofluza jest stosowany w zapobieganiu grypie u osób w wieku 3 tygodni i starszych, które miały bliski kontakt z osobą, o której wiadomo lub istnieje podejrzenie, że ma gripę.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Xofluza

Kiedy nie przyjmować leku Xofluza:

- jeśli pacjent ma uczulenie na baloksawir marboksyl lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Xofluza należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Niemowlęta i Dzieci

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 3 tygodni, ponieważ działania leku Xofluza w tej grupie wiekowej nie są znane.

Lek Xofluza a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy przyjmować leku Xofluza z:

- środkami przeczyszczającymi, lekami zubożniającymi lub doustnymi suplementami zawierającymi żelazo, cynk, selen, wapń lub magnez.

Wymienione wyżej leki mogą osłabiać działanie leku Xofluza.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, w celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania leku Xofluza. Należy poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, by lek Xofluza zmieniał zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Xofluza zawiera laktozę

Lek Xofluza zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek Xofluza zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Xofluza

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Kiedy przyjmować lek Xofluza

W leczeniu grypy lek Xofluza należy przyjmować w pojedynczej dawce najszybciej jak to możliwe w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów grypy.

W zapobieganiu grypie lek Xofluza należy przyjmować w pojedynczej dawce najszybciej jak to możliwe w ciągu 48 godzin po narażeniu na kontakt z zakażoną osobą.

Jaką ilość leku Xofluza należy przyjąć

Dawka leku Xofluza zależy od masy ciała pacjenta. Lekarz lub farmaceuta powiedzą pacjentowi jaką dawkę leku należy przyjąć.

Masa ciała pacjenta	Dawka leku Xofluza
< 20 kg	Patrz ulotka dołączona do opakowania Xofluza granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
≥ 20 kg do <80 kg	Pojedyncza dawka 40 mg przyjmowana jako - 1 tabletką 40 mg
80 kg lub więcej	Pojedyncza dawka 80 mg przyjmowana jako - 1 tabletką 80 mg

Lek Xofluza może być przyjmowany z pokarmem lub bez (tzn. albo na pusty żołądek albo po spożyciu posiłku). Tabletkę należy przyjmować z niewielką ilością wody.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Xofluza

Jeśli pacjent przypadkowo zażyje większą dawkę leku niż dawka zalecana, należy zwrócić się o poradę do lekarza lub farmaceuty.

Pominięcie przyjęcia leku Xofluza

Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku, powinien przyjąć lek tak szybko, jak to możliwe.

W celu leczenia grypy lek Xofluza należy przyjąć w ciągu 48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów grypy.

W celu zapobiegania grypie lek Xofluza należy przyjąć w ciągu 48 godzin po bliskim kontakcie z osobą, o której wiadomo lub istnieje podejrzenie, że ma gripę.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Dorośli, młodzież i dzieci

Należy natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych:

- Ciężka reakcja alergiczna (anafilaksja) z takimi objawami, jak obrzęk twarzy lub skóry, swędzące wysypki, niskie ciśnienie krwi i trudności z oddychaniem

Częstość występowania tych działań niepożądanych nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Inne możliwe działania niepożądane:

Poniższe działanie niepożądane jest **niezbyt częste** (może dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):

- Swędząca wysypka

Dzieci (w wieku od 3 tygodni do < 12 lat)

Poniższe działania niepożądane **są częste** (mogą wystąpić nawet u 1 na 10 pacjentów):

- Biegunka, wysypka i wymioty

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xofluza

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku tekturowym po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xofluza

- Substancją czynną leku jest baloksawir marboksyl.
- Każda 40 mg tabletki powlekane zawiera 40 mg baloksawiru marboksylu. Każda 80 mg tabletki powlekane zawiera 80 mg baloksawiru marboksylu.
- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „Lek Xofluza zawiera laktozę”), kroscarmeloza sodowa ((E468), patrz punkt 2 „Lek Xofluza zawiera sól”), powidon (K25) (E1201), celuloza mikrokrystaliczna (E460), fumaran sodowo-stearylowy w rdzeniu tabletki oraz hypromeloza (E464), talk (E553b) i tytanu dwutlenek (E171) w otoczce.

Jak wygląda lek Xofluza i co zawiera opakowanie

Tabletki Xofluza 40 mg to podłużne tabletki powlekane w kolorze białym do jasnożółtego oznakowane „BXM40” na jednej stronie tabletki.

Xofluza 40 mg tabletki powlekane są dostępne w blistrach zawierających 1 tabletkę.

Tabletki Xofluza 80 mg to podłużne tabletki powlekane w kolorze białym do jasnożółtego oznakowane „BXM80” na jednej stronie tabletki.

Xofluza 80 mg tabletki powlekane są dostępne w blistrach zawierających 1 tabletkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Xofluza 2 mg/ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej baloksawir marboksyl

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Informacje zawarte w tej ulotce są przeznaczone dla pacjenta lub jego opiekuna – na potrzeby tej ulotki osoby te będą określone mianem „pacjenta”.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Xofluza i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Xofluza
3. Jak przyjmować lek Xofluza
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xofluza
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Xofluza i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Xofluza

Lek Xofluza zawiera baloksawir marboksyl. Jest to rodzaj leku przeciwwirusowego zwany „inhibitorem endonukleazy zależnej od struktury kap”.

Lek Xofluza jest stosowany w celu leczenia i zapobiegania grypie. Ten lek hamuje rozprzestrzenianie się wirusa grypy w organizmie i pomaga skrócić czas do ustąpienia objawów.

W jakim celu stosuje się lek Xofluza

- Lek Xofluza jest stosowany w leczeniu grypy u pacjentów w wieku 3 tygodni i starszych, u których objawy grypy występują od mniej niż 48 godzin.
- Lek Xofluza jest stosowany w zapobieganiu grypie u osób w wieku 3 tygodni i starszych, które miały bliski kontakt z osobą, o której wiadomo lub istnieje podejrzenie, że ma gripę.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Xofluza

Kiedy nie przyjmować leku Xofluza:

- jeśli pacjent ma uczulenie na baloksawir marboksyl lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Xofluza należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Niemowlęta i Dzieci

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 3 tygodni, ponieważ działania leku Xofluza w tej grupie wiekowej nie są znane.

Lek Xofluza a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy przyjmować leku Xofluza z:

- środkami przeczyszczającymi, lekami zubożniającymi lub doustnymi suplementami zawierającymi żelazo, cynk, selen, wapń lub magnez.

Wymienione wyżej leki mogą osłabiać działanie leku Xofluza.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, w celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania leku Xofluza. Należy poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, by lek Xofluza zmieniał zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Xofluza zawiera sól

Ten lek zawiera 23,6 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdych 20 ml zawiesiny doustnej. Odpowiada to 1,2% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

Lek Xofluza zawiera maltitol

Ten lek zawiera 700 mg maltitolu w każdych 20 ml zawiesiny doustnej. Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję pewnych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Xofluza

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Unikać kontaktu ze skórą.

Kiedy przyjmować lek Xofluza

W leczeniu grypy lek Xofluza należy przyjmować w pojedynczej dawce najszybciej jak to możliwe w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów grypy.

W zapobieganiu grypie lek Xofluza należy przyjmować w pojedynczej dawce najszybciej jak to możliwe w ciągu 48 godzin po narażeniu na kontakt z zakażoną osobą.

Jaką ilość leku Xofluza należy przyjąć

Dawka leku Xofluza zależy od masy ciała pacjenta. Lekarz lub farmaceuta powiedzą pacjentowi jaką dawkę leku należy przyjąć.

Masa ciała pacjenta	Objętość zawiesiny doustnej po sporządzeniu
Nie więcej niż 20 kg	1 ml na kg (masy ciała)
20 kg do < 80 kg	20 ml (z jednej butelki)
80 kg i więcej	40 ml (z dwóch butelek)

Lek Xofluza może być przyjmowany z pokarmem lub bez (tzn. albo na pusty żołądek albo po spożyciu posiłku). Granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej oraz sporządzonej zawiesiny doustnej nie należy mieszać z jedzeniem. Za mieszanie niezgodne z zaleceniami odpowiada przedstawiciel fachowego personelu medycznego lub użytkownik.

Lek Xofluza może być podawany przez zgłębnik. Podając lek Xofluza przez zgłębnik należy postępować zgodnie ze wskazówkami udzielonymi przez lekarza i (lub) farmaceutę.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Xofluza

Jeśli pacjent przypadkowo zażyje większą dawkę leku niż dawka zalecana, należy zwrócić się o poradę do lekarza lub farmaceuty.

Pominięcie przyjęcia leku Xofluza

Jeśli pacjent zapomni przyjąć część lub całość dawki leku, powinien przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe. Jeżeli granulatu jest już sporządzony, należy przyjąć dawkę w przeciągu 10 godzin od sporządzenia zawiesiny.

W celu leczenia grypy, lek Xofluza należy przyjąć w ciągu 48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów grypy.

W celu zapobiegania grypie, lek Xofluza należy przyjąć w ciągu 48 godzin od bliskiego kontaktu z osobą, o której wiadomo lub istnieje podejrzenie, że ma grypę.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Dorośli, młodzież i dzieci

Należy natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych:

- Ciężka reakcja alergiczna (anafilaksja) z takimi objawami, jak obrzęk twarzy lub skóry, swędzące wysypki, niskie ciśnienie krwi i trudności z oddychaniem

Częstość występowania tych działań niepożądanych nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Inne możliwe działania niepożądane:

Poniższe działanie niepożądane jest **niezbyt częste** (może dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):

- Swędząca wysypka

Dzieci (w wieku od 3 tygodni do <12 lat)

Poniższe działania niepożądane są **częste** (mogą wystąpić nawet u 1 na 10 pacjentów):

- Biegunka, wysypka i wymioty

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xofluza

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i butelce po “EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przed sporządzeniem: Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Po sporządzeniu: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C i zużyć w ciągu 10 godzin.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xofluza

- Substancją czynną leku jest baloksawir marboksyl.
- Każda butelka z granulatami do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 40 mg baloksawiru marboksylu.
- Pozostałe składniki to: krzemionka koloidalna bezwodna (E551), hypromeloza (E464), maltitol ((E965) patrz punkt 2 „Lek Xofluza zawiera maltitol”), mannitol (E421), powidon (K25) (E1201), sodu chlorek (patrz punkt 2 „Lek Xofluza zawiera sól”), aromat truskawkowy (w tym glikol propylenowy), sukraloza (E955) i talk (E553b).

Jak wygląda lek Xofluza i co zawiera opakowanie

- Granulat leku Xofluza ma kolor od białego do lekko żółtego.
- Lek Xofluza 2 mg/ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej znajdują się w butelce koloru bursztynowego z zabezpieczoną białą nakrętką chroniącą przed dostępem dzieci. Butelka zawiera 40 mg granulatu do wymieszania z 20 ml wody pitnej.
- Każde pudełko tekturowe zawiera 1 butelkę, 1 adapter do butelki typu press-in (w celu pobrania odtworzonej zawiesiny doustnej leku Xofluza do strzykawki), 1 miarkę (do odmierzenia 20 ml wody pitnej), 1 strzykawkę doustną o objętości 3 ml i 1 strzykawkę doustną o objętości 10 ml (do podania prawidłowej ilości leku do ust). Na każdej strzykawce doustnej znajduje się mililitrowa (ml) podziałka (patrz rysunki w *Instrukcji użycia*).

Szczegółowe informacje o tym, jak przygotować zawiesinę doustną oraz jak odmierzyć i przyjąć lub podać lek, patrz „Instrukcja użycia”.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

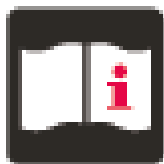
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja użycia (IFU)

Xofluza 2 mg/ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej baloksawir marboksyl



Należy przeczytać całą Instrukcję użycia przed wymieszaniem (sporządzeniem) i (lub) podaniem leku Xofluza.

Należy poprosić lekarza i (lub) farmaceutę o pokazanie jak stosować lek Xofluza. Informacje zawarte w tej instrukcji użycia są przeznaczone dla pacjenta lub opiekuna pacjenta, jednak w całej instrukcji użycia osoba ta będzie określana mianem „pacjenta”.

Przechowywanie

- Przed sporządzeniem: Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.
- Po sporządzeniu: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C i zużyć w ciągu 10 godzin.
- Jeśli lek Xofluza został narażony na działanie temperatur przekraczających temperatury zalecane, należy go wyrzucić (patrz *Krok 15*).
- Należy zawsze przechowywać lek Xofluza w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Ważne informacje

- Umyć ręce przed i po użyciu leku Xofluza.
 - Jeśli zawiesina z lekiem Xofluza zetknie się ze skórą lub jakąkolwiek powierzchnią, należy umyć je wodą z mydłem.
 - Sprawdzić datę ważności i upewnić się, że produkt nie został uszkodzony przed użyciem.
 - Jeśli pacjent otrzymał lek Xofluza w postaci zawiesiny, należy sprawdzić godzinę wymieszania i zużyć lek natychmiast lub w ciągu 10 godzin od wymieszania.
 - Lek Xofluza może być podawany przez zgłębnik do żywienia dojelitowego. Aby podać lek Xofluza przez zgłębnik, należy postępować zgodnie ze wskazówkami udzielonymi przez lekarza lub farmaceutę.
- × **Nie** wstrząsać lekiem Xofluza.

Dawkowanie leku Xofluza

- Podawanie leku Xofluza różni się w zależności od masy ciała pacjenta.
 - Prawidłowe dawkowanie podano w tabeli w *Kroku 17*.
 - W razie dalszych wątpliwości należy zapytać lekarza lub farmaceutę.
 - Lek Xofluza w postaci zawiesiny doustnej przyjmuje się jako pojedynczą dawkę jednorazową.
 - **Lek Xofluza należy podać natychmiast po wymieszanii.**
 - Jeśli natychmiastowe zużycie leku nie jest możliwe, lek należy zużyć w ciągu 10 godzin od wymieszania.
 - Wszelkie niezużyte ilości leku należy wyrzucić po podaniu.
- × **Nie** używać ponownie leku Xofluza w postaci zawiesiny doustnej u innej osoby.

ETAP 1: CZYNNOŚCI WSTĘPNE

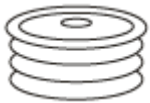
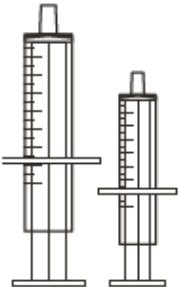
Sprawdzić stan leku

1. Sprawdzić, czy lek Xofluza został już wymieszany przez farmaceutę.
2. Sprawdzić datę ważności oraz upewnić się, że produkt nie został uszkodzony przed użyciem.

Warunki przechowywania

- Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej (przed rozpuszczeniem w wodzie):
 - ✗ Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.
- Zawiesina doustna po sporządzeniu: Zużyć natychmiast po wymieszaniu (sporządzeniu) z wodą pitną. Jeśli natychmiastowe zużycie nie jest możliwe, wymieszany produkt można przechowywać przez maksymalnie 10 godzin (w temperaturze nieprzekraczającej 30°C).
- Zawsze przechowywać lek Xofluza w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Sprawdzić zawartość pudełka

	1 butelka z lekiem Xofluza
	1 miarka
	1 adapter do butelki typu press-in
	2 strzykawki doustne: 3 ml i 10 ml

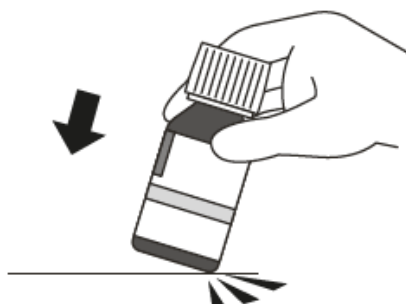
✗ **Nie** używać, jeśli brakuje któregośkolwiek z wymienionych elementów lub są one uszkodzone.

ETAP 2: PRZYGOTOWANIE LEKU XOFLUZA

3. Jeśli lek został przygotowany przez farmaceutę i butelka zawiera płyn, należy przejść do ETAPU 3: DAWKOWANIE. W innym przypadku należy czytać dalej.
4. Umyć ręce przed i po użyciu leku Xofluza.

Poluzować granulat i otworzyć butelkę

5. Delikatnie stukać dnem butelki o twardą powierzchnię, aby poluzować granulat leku Xofluza.



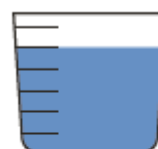
6. Aby otworzyć butelkę, należy przycisnąć i obrócić nakrętkę w kierunku wskazanym przez strzałkę.
- Zachować nakrętkę do późniejszego mieszania zawiesiny.



Dodać 20 ml wody pitnej do granulatu

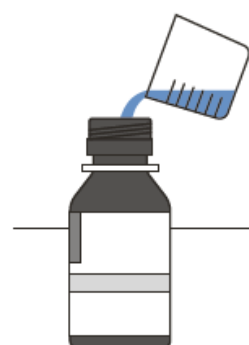
× **Nie** dodawać wody, jeśli butelka zawiera już zawiesinę przygotowaną przez farmaceutę

7. Przeplukać miarkę (dołączoną do opakowania) przed użyciem.
8. Wlać 20 ml wody pitnej o temperaturze pokojowej do miarki. Sprawdzić, czy w miarce znajduje się dokładnie 20 ml wody.



20 ml

9. Wlać wodę do butelki.



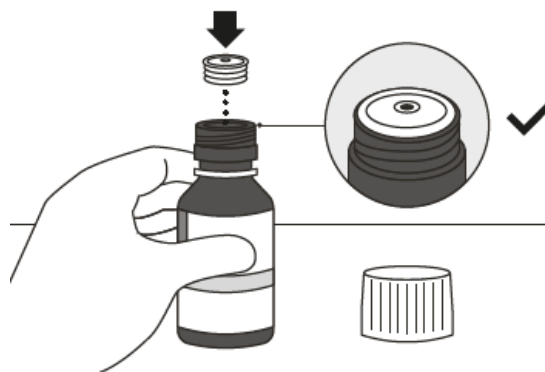
× **Nie** stosować żadnych pokarmów ani płynów z wyjątkiem wody pitnej w celu wymieszania leku Xofluza zawiesina doustna.

Naćnąć adapter na butelkę

10. Jedną ręką przytrzymać butelkę na stole.

11. Wsunąć adapter w otwór w butelce i przycisnąć.

- Adapter musi być dociśnięty do samego końca, stykając się z brzegiem butelki.

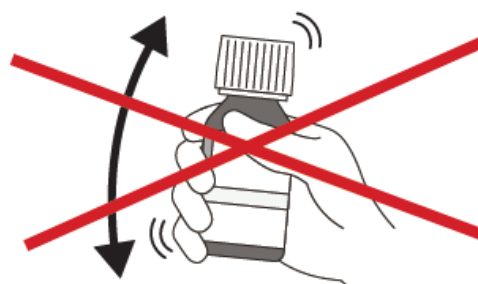


12. Szczelnie zakręcić butelkę nakrętką.



Nie wstrząsać butelką.

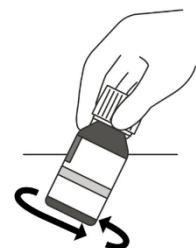
Wstrząsanie powoduje powstawanie piany i może skutkować podaniem nieprawidłowej dawki leku.



13. Chwycić butelkę za nakrętkę i powoli obracać butelkę wykonując koliste ruchy przez 1 minutę.



1 min



14. Przechowywać lek Xofluza w temperaturze pokojowej (nieprzekraczającej 30°C) i zużyć lek natychmiast po wymieszaniu. Jeśli natychmiastowe zużycie nie jest możliwe, zużyć lek w ciągu 10 godzin od wymieszania.

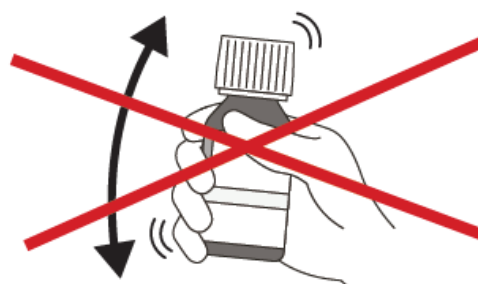
ETAP 3: DAWKOWANIE LEKU XOFLUZA

15. Upewnić się, że lek Xofluza był przechowywany w temperaturze pokojowej (nieprzekraczającej 30°C) oraz że został wymieszany w ciągu ostatnich 10 godzin. W przeciwnym razie nie należy używać leku i należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

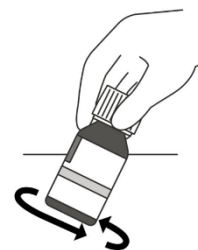


Nie wstrząsać butelką.

Wstrząsanie powoduje powstanie piany i może skutkować podaniem nieprawidłowej dawki leku.



16. Chwycić butelkę za nakrętkę i powoli obracać butelkę wykonując koliste ruchy przez 1 minutę.



Wybrać strzykawkę doustną

17. Należy zastosować objętość dawki podaną przez lekarza lub farmaceutę lub dobrać objętość dawki na podstawie masy ciała (patrz tabela niżej). W razie wątpliwości, jaką objętość leku wybrać, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

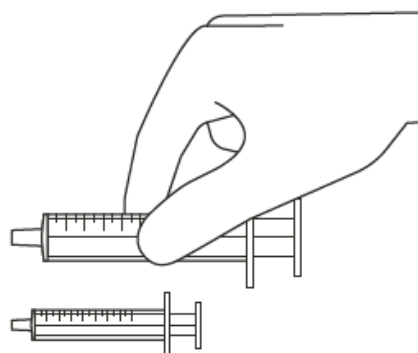
Masa ciała pacjenta	Objętość zawiesiny doustnej
Do 20 kg	1 ml na kg masy ciała
20 kg do < 80 kg	20 ml (z jednej butelki)
80 kg i więcej	40 ml (z dwóch butelek)

Na przykład: Dla dziecka ważącego 12 kg dawka wynosi 12 ml zawiesiny doustnej leku Xofluzo.

18. Dobrać strzykawkę doustną w zależności od objętości dawki.

- Jeśli dawka przekracza 10 ml, konieczne będzie dwukrotne pobranie leku z butelki – używając do tego celu większej strzykawki.
- Jeśli drugie pobranie wynosi mniej niż 3 ml, należy użyć mniejszej strzykawki do pobrania leku z butelki.

W razie wątpliwości, którą strzykawkę doustną wybrać, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.



Na przykład: Jeśli pełna dawka wynosi 12 ml, należy pobrać 10 ml do większej strzykawki, a następnie 2 ml do mniejszej strzykawki.

× **Nie** napełniać strzykawek powyżej poziomu zaznaczonej podziałki. Podać kilka dawek używając dwukrotnie tej samej strzykawki lub dwóch strzykawek.

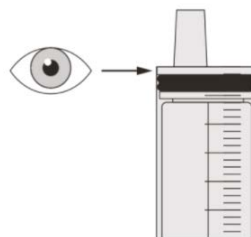
Otworzyć butelkę

19. Aby otworzyć butelkę, należy przycisnąć nakrętkę i przekręcić w kierunku wskazanym przez strzałkę.
- Zachować nakrętkę, aby zamknąć butelkę po użyciu.

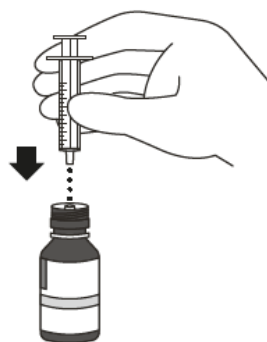


Wsunąć strzykawkę do adaptera

20. Opuścić tłok strzykawki doustnej do samego dołu, aby usunąć ze strzykawki powietrze.



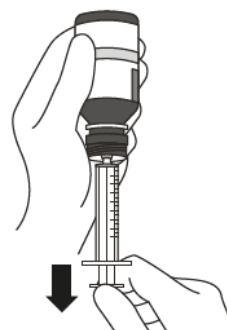
21. Trzymając butelkę na stole, włożyć końcówkę strzykawki do adaptera znajdującego się na butelce.



Pobrać zawiesinę

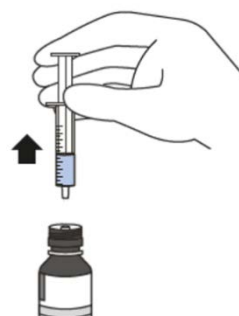
22. Aby napełnić strzykawkę, delikatnie obrócić butelkę połączoną ze strzykawką do góry dnem.

23. Trzymając strzykawkę dobrze umocowaną w adapterze, powoli odciągać tłok, aby pobrać wymaganą ilość zawiesiny – aż do chwili, gdy górny brzeg tłoka zrówna się z odpowiednim oznaczeniem na podziałce strzykawki.



Wyjąć strzykawkę

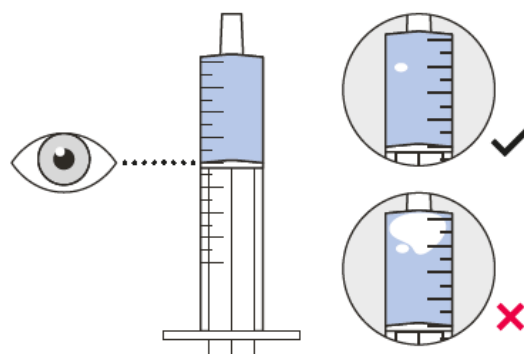
24. Trzymać tłok nieruchomo (w przeciwnym razie tłok może się poruszyć) i obrócić butelkę ze strzykawką z powrotem dnem do dołu, stawiając ją na stole.
25. Wyjąć strzykawkę doustną z adaptera połączonego z butelką.



Sprawdzić objętość leku w strzykawce

26. Trzymając strzykawkę skierowaną końcówką ku górze, upewnić się, że:

- została pobrana prawidłowa objętość leku.
- w strzykawce nie ma dużych pęcherzyków powietrza.



Uwaga: Jeśli nie została pobrana prawidłowa dawka leku lub jeśli w strzykawce znajdują się duże pęcherzyki powietrza, należy ponownie wsunąć strzykawkę do adaptera, wstrzyknąć lek z powrotem do butelki, a następnie jeszcze raz pobrać lek (należy rozpocząć od Kroku 22).

× **Nie** napełniać strzykawkę powyżej poziomu zaznaczonej podziałki. Podać kilka dawek używając dwukrotnie tej samej strzykawki lub dwóch strzykawkę.

ETAP 4: PODANIE DAWKI



Nie podawać leku Xofluza bezpośrednio do gardła lub zbyt szybko, ponieważ może to spowodować zakrztuszenie.

27. Usiąść, aby uniknąć zakrztuszenia się zawiesiną.

28. Włożyć strzykawkę doustną do ust z końcówką skierowaną w stronę jednego policzka.



29. Powoli naciskać tłok aż do samego końca. Upewnić się, że lek został połknięty.

Uwaga: Jeśli podanie pełnej dawki wymaga kilku pobrań leku z butelki, należy rozpocząć ponownie od Kroku 20.

ETAP 5: PO PODANIU

30. Po podaniu leku można napić się wody.



31. Zamknąć butelkę z pozostałością zawiesiny leku Xofluza i zanieść ją do apteki lub do miejscowego punktu odbioru zużytych leków.

Wyrzucić strzykawkę doustną (strzykawki doustne) zgodnie z lokalnie obowiązującymi przepisami.



32. Umyć ręce.

× **Nie** wyrzucać leków do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

× **Nie** używać ponownie leku Xofluza zawiesina doustna u innej osoby.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Xofluza 10 mg granulat w saszetce

Xofluza 30 mg granulat w saszetce

Xofluza 40 mg granulat w saszetce

baloksawir marboksył

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Informacje zawarte w tej ulotce są przeznaczone dla pacjenta lub jego opiekuna – na potrzeby tej ulotki osoby te będą określone mianem „pacjenta”.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Xofluza i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Xofluza
3. Jak przyjmować lek Xofluza
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xofluza
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Xofluza i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Xofluza

Lek Xofluza zawiera substancję czynną baloksawir marboksył. Jest to rodzaj leku przeciwwirusowego zwany „inhibitorem endonukleazy zależnej od struktury kap”.

Lek Xofluza jest stosowany w celu leczenia i zapobiegania grypie. Ten lek hamuje rozprzestrzenianie się wirusa grypy w organizmie i pomaga skrócić czas do ustąpienia objawów.

W jakim celu stosuje się lek Xofluza

Lek Xofluza jest stosowany w leczeniu grypy u pacjentów w wieku 3 tygodni i starszych. Lek jest stosowany w:

- leczeniu grypy u pacjentów, u których objawy grypy występują od mniej niż 48 godzin.
- zapobieganiu grypie u osób, które miały bliski kontakt z osobą, o której wiadomo lub istnieje podejrzenie, że ma gripę.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Xofluza

Kiedy nie przyjmować leku Xofluza:

- jeśli pacjent ma uczulenie na baloksawir marboksyl lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Xofluza należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Niemowlęta i Dzieci

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 3 tygodni, ponieważ działania leku Xofluza w tej grupie wiekowej nie są znane.

Lek Xofluza a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy przyjmować leku Xofluza z:

- środkami przeczyszczającymi
- lekami zobojętniającymi
- doustnymi suplementami zawierającymi żelazo, cynk, selen, wapń lub magnez.

Wymienione wyżej leki mogą osłabiać działanie leku Xofluza.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko zaleca się, jako środek ostrożności unikanie stosowania leku Xofluza. Należy poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, by lek Xofluza zmieniał zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Xofluza zawiera sól

Ten lek zawiera sól (sól)

- Każda saszetka leku Xofluza 10 mg i 30 mg granulat w saszetkach zawiera mniej niż 23 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej), to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.
- Xofluza 40 mg granulat w saszetce zawiera 23,6 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej). Odpowiada to 1,2% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

Lek Xofluza zawiera maltitol

Ten lek zawiera maltitol:

- Xofluza 10 mg granulat w saszetce zawiera 175 mg maltitolu
- Xofluza 30 mg granulat w saszetce zawiera 525 mg maltitolu
- Xofluza 40 mg granulat w saszetce zawiera 700 mg maltitolu

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję pewnych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Xofluza

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Unikać kontaktu granulatu (i płynu po wymieszaniu) ze skórą.

Kiedy przyjmować lek Xofluza

W leczeniu grypy lek Xofluza należy przyjmować w pojedynczej dawce najszybciej jak to możliwe. Lek należy przyjąć w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów grypy.

W zapobieganiu grypie lek Xofluza należy przyjmować w pojedynczej dawce najszybciej jak to możliwe. Lek należy przyjąć w ciągu 48 godzin po narażeniu na kontakt z zakażoną osobą.

Patrz punkt „Instrukcja użycia”, aby dowiedzieć się, jak przyjmować ten lek.

Jaką ilość leku Xofluza należy przyjąć

Dawka leku Xofluza zależy od masy ciała pacjenta. Lekarz lub farmaceuta powiedzą pacjentowi jaką dawkę leku należy przyjąć.

Masa ciała pacjenta	Dawka leku Xofluza
Poniżej 9 kg	2 mg/kg mc. ^a
Od 9 kg do poniżej 15 kg	20 mg (dwie saszetki po 10 mg)
Od 15 kg do poniżej 20 kg	30 mg
Od 20 kg do poniżej 80 kg	40 mg
Od 80 kg i więcej	80 mg (dwie saszetki po 40 mg)

^a Przygotowanie i podanie tej dawki musi być wykonane przez przedstawiciela fachowego personelu medycznego.

Lek Xofluza może być przyjmowany z pokarmem lub bez (tzn. albo na pusty żołądek albo po spożyciu posiłku). Nie należy mieszać z pokarmem granulatu ani granulatu wymieszanego z wodą. Za mieszanie niezgodne z zaleceniami odpowiada przedstawiciel fachowego personelu medycznego lub użytkownik.

Lek Xofluza może być podawany przez zgłębnik. Podając lek Xofluza przez zgłębnik należy postępować zgodnie ze wskazówkami udzielonymi przez lekarza lub farmaceutę.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Xofluza

Jeśli pacjent przypadkowo zażyje większą dawkę leku niż dawka zalecana, należy zwrócić się o poradę do lekarza lub farmaceuty.

Pominięcie przyjęcia leku Xofluza

Jeśli pacjent zapomni przyjąć część lub całość dawki leku, powinien przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe.

- W celu leczenia grypy lek Xofluza należy przyjąć w ciągu 48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów grypy.
- W celu zapobiegania grypie lek Xofluza należy przyjąć w ciągu 48 godzin od bliskiego kontaktu z osobą, w przypadku której istnieje podejrzenie, że ma grypę.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działanie niepożądane

Należy natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych – pacjent może wymagać natychmiastowej pomocy medycznej, ponieważ mogą być to objawy ciężkiej reakcji alergicznej (anafilaksji):

- obrzęk twarzy lub skóry
- swędzące wysypki
- niskie ciśnienie krwi
- trudności z oddychaniem

Częstość występowania tych działań niepożądanych nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Inne możliwe działania niepożądane:

Poniższe działanie niepożądane jest **niezbyt częste** (może dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):

- swędząca wysypka

Dodatkowe działania niepożądane występujące u dzieci w wieku od 3 tygodni do poniżej 12 lat

Poniższe działania niepożądane są **częste** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- biegunka
- wysypka
- wymioty

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xofluza

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i saszetce po “EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca. Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xofluza

- Substancją czynną leku jest baloksawir marboksyl.
- Każda saszetka zawiera 10 mg, 30 mg lub 40 mg baloksawiru marboksylu.
- Pozostałe składniki to: krzemionka koloidalna bezwodna (E551), hypromeloza (E464), maltitol ((E965) patrz punkt 2 „Lek Xofluza zawiera maltitol”), mannitol (E421), powidon (K25) (E1201), sodu chlorek (patrz punkt 2 „Lek Xofluza zawiera sól”), aromat truskawkowy (w tym glikol propylenowy), sukraloza (E955) i talk (E553b).

Jak wygląda lek Xofluza i co zawiera opakowanie

- Granulat leku Xofluza ma kolor od białego do lekko żółtego.
- Lek Xofluza 10 mg, 30 mg lub 40 mg granulat jest dostarczany w saszetkach z folii laminowanej (politereftalan etylenu/aluminium/polietylen).
- Każde pudełko zawiera 1 (30 mg lub 40 mg) lub 2 (10 mg) saszetki.

Szczegółowe informacje dotyczące przygotowania granulatu do podania, przyjmowania lub podawania leku znajdują się w punkcie „Instrukcja użycia” poniżej.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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 54 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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja użycia (IFU)

Xofluza 10 mg granulat w saszetce

Xofluza 30 mg granulat w saszetce

Xofluza 40 mg granulat w saszetce

baloksawir marboksyl



Należy przeczytać całą Instrukcję użycia oraz powyższą ulotkę dołączoną do opakowania przed przygotowaniem i przyjęciem lub podaniem leku Xofluza.

- Należy poprosić lekarza lub farmaceutę o pokazanie jak stosować lek Xofluza.
- Informacje zawarte w tej instrukcji użycia są przeznaczone dla pacjenta lub opiekuna pacjenta, jednak w całej instrukcji użycia osoba ta będzie określana mianem „pacjenta”.

Przechowywanie

- Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.
- Należy zawsze przechowywać lek Xofluza w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Ważne informacje, które należy znać przed przygotowaniem i przyjęciem/podaniem leku Xofluza

- **Unikać kontaktu granulatu (i płynu po wymieszaniu) ze skórą.**
- Umyć ręce przed i po użyciu leku Xofluza.
- Przed użyciem należy sprawdzić termin ważności i czy produkt nie jest uszkodzony. Nie stosować po upływie terminu ważności lub w przypadku uszkodzenia.

Przyjmowanie lub podawanie leku Xofluza

- Dawka leku Xofluza różni się w zależności od masy ciała pacjenta. Patrz poniższa tabela. W razie dalszych wątpliwości należy zapytać lekarza lub farmaceutę.

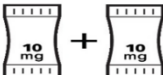
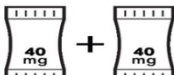
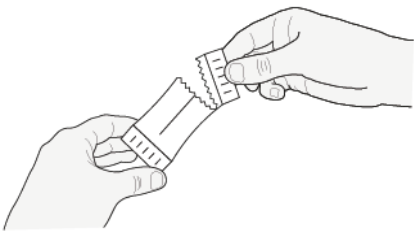
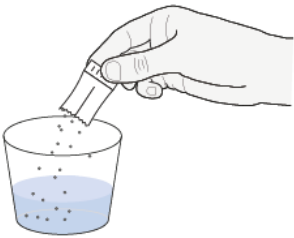
Masa ciała pacjenta	Dawka leku Xofluza
Poniżej 9 kg	2 mg /kg mc. ^a
Od 9 kg do poniżej 15 kg	20 mg (dwie saszetki po 10 mg)
Od 15 kg do poniżej 20 kg	30 mg
Od 20 kg do poniżej 80 kg	40 mg
Od 80 kg i więcej	80 mg (dwie saszetki po 40 mg)

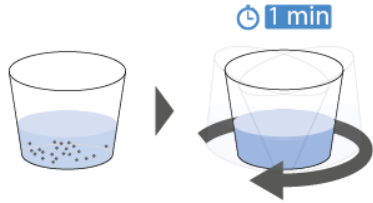
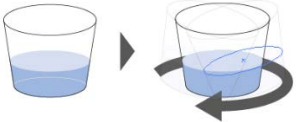
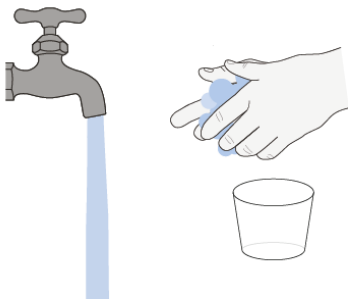
^a Przygotowanie i podanie tej dawki musi być wykonane przez przedstawiciela fachowego personelu medycznego.

- Lek Xofluza przyjmuje się jako pojedynczą dawkę jednorazową.
- Lek Xofluza należy wymieszać z około 1 łyżką stołową (około 15-20 ml) wody pitnej.
- Lek Xofluza należy przyjąć natychmiast po wymieszaniu.
- Lek Xofluza może być podawany przez zgłębnik do żywienia dojelitowego. Aby podać lek Xofluza przez zgłębnik, należy postępować zgodnie ze wskazówkami udzielonymi przez lekarza lub farmaceutę.

Przygotowanie leku Xofluza do podania

Przygotowanie i podawanie leku pacjentom o masie ciała <9 kg musi być wykonywane przez przedstawiciela fachowego personelu medycznego.

Krok 1: Umyć ręce.	
Krok 2: Sprawdzić dawkę (patrz tabela powyżej). - Należy obliczyć liczbę saszetek potrzebnych do podania dawki. - W celu podania dawki 20 mg należy użyć 2 saszetek po 10 mg. Należy przygotować obie saszetki razem, zgodnie z poniższą instrukcją. - W celu podania dawki 80 mg należy użyć 2 saszetek po 40 mg. Należy przygotowywać saszetki oddzielnie. Należy wykonać czynności opisane w krokach od 3 do 9, aby przyjąć lek z pierwszej saszetki, a następnie powtórzyć czynności opisane w krokach od 3 do 9, aby przyjąć lek z drugiej saszetki.	Dawka 20 mg  Dawka 30 mg  Dawka 40 mg  Dawka 80 mg 
Krok 3. Przygotować materiały. Potrzebne będą: - Saszetki w liczbie odpowiedniej do dawki - Łyżka stołowa - Mała czysta filiżanka zawierająca łyżkę stołową (15-20 ml) wody pitnej.	
Krok 4. Opukać saszetkę (saszetki) palcami, aby upewnić się, że granulat znajduje się z jednej strony saszetki (saszetek). - Otworzyć saszetkę (saszetki) ręcznie lub nożyczkami. - Należy uważać, aby nie przeciąć granulatu nożyczkami.	
Krok 5. Wsypać granulat do filiżanki zawierającej około 15-20 ml wody pitnej. Opukać saszetkę palcami, aby upewnić się, że cały granulat został usunięty z saszetki.	

Krok 6. Delikatnie obracać filiżanką przez 1 minutę lub do czasu całkowitego rozpuszczenia granulatu.	
Krok 7. Wypić natychmiast.	
Krok 8. Uzupełnić filiżankę wodą pitną o objętości około 15-20 ml. • Obracać nią, aby rozpuścić cały pozostały granulat. • Wypić natychmiast.	
Krok 9. Powtórzyć krok 8 jeszcze raz, jeśli w filiżance nadal znajdują się granulki.	
Krok 10. Umyć ręce i wszystkie przedmioty, wykorzystane do podania leku Xofluza.	
Krok 11. Pustą saszetkę (puste saszetki) należy wyrzucić zgodnie z lokalnymi przepisami.	